



日本循環制御医学会

Japan Society of Circulation Control in Medicine

ISSN 0389-1844  
平成4年9月8日学術刊行物認可

CIRCULATION CONTROL

# 循環制御

Official Journal of Japan Society of Circulation Control in Medicine

## 特集 第34回総会シンポジウム1

『循環器疾患に対するデバイス治療—管理のポイントと今後の展望—』

## 講座 第34回総会ランチオンセミナー

心電図、温故知新

## 原著

Levobupivacaine induces vasoconstriction via  $Ca^{2+}$ -dependent and -independent mechanisms in isolated rat thoracic aorta

## 症例

長期少量ジスチグミン臭化物内服中にコリン作動性クリーゼにより  
高度徐脈に陥った一症例

## 関連学会印象記

EMBC2013—52nd JSMBE (第52回日本生体医工学大会)

EB2013

## 文献紹介

## 質疑応答

抗凝固薬について教えてください

## 会告

# 循環制御・目次

第 34 巻第 1~3 号(通巻 120 号)

## 巻頭言

中心静脈圧の解釈—多岐選択問題世代の功績……………重見研司… 1

## 特集

### 第 34 回総会シンポジウム 1

#### 「循環器疾患に対するデバイス治療—管理のポイントと今後の展望—」

座長の言葉……………	茅田浩…	2
1. デバイス植込み患者の周術期管理……………	野呂真人…	3
2. デバイスの電磁干渉……………	安部治彦…	13
3. デバイスのトラブルシューティング……………	須賀幾…	22
4. 遠隔モニタリング……………	西井伸洋…	33
5. デバイス（ペースメーカー/ICD/CRT）の現状と未来……………	中井俊子…	43
6. 新たなる概念のデバイス治療（CCM/S-ICD/Leadless Pacing）……………	茅田浩…	51

## 講座

### 第 34 回総会ランチョンセミナー

心電図、温故知新……………田中義文… 60

## 原著

Levobupivacaine induces vasoconstriction via  $Ca^{2+}$ -dependent and -independent mechanisms  
in isolated rat thoracic aorta……………Mai Mukozawa… 71

## 症例

長期少量ジスチグミン臭化物内服中にコリン作動性クリーゼにより高度徐脈に陥った一症例……………松木悠佳… 78

## 関連学会印象記

EMBC2013—52nd JSMBE（第 52 回日本生体医工学会大会）……………杉町勝… 82  
EB2013……………小畑友里江… 84

## 文献紹介

I……………木下浩之… 86  
II……………畠山登… 87  
III……………廣岡良隆… 88

## 質疑応答

抗凝固薬について教えて下さい……………井尻好雄… 90

## 会告

第 34 回日本循環制御医学会総会 議事録…………… 95  
第 35 回日本循環制御医学会総会 準備状況…………… 101

日本循環制御医学会会則…………… 103

投稿規定…………… 105

## 編集後記

……………木下浩之… 107

## 巻頭言

## 中心静脈圧の解釈 —多肢選択問題世代の功績—

重見 研 司\*

最近の若者気質を憂うのは、当世の老人の常かもしれません。それを書き記すことが、今を留め置くことになると思います、あえて巻頭言とします。

幼少時から定期試験の篩をかいくぐり、数々の入学試験を突破し、医師国家試験まで到達するのは、並大抵の努力ではなしえないことでしょう。課題を与えられ、期日を限られ、合格点を設定され、いち早く達成した者から順次「良い所」へ進むことができるゲームのようなものに勝ち残った者たちが、あるいは何とか辿り着いた者たちがやっと、医学部最終学年に集合しています。そして、いよいよ、医学部学生目的であった医師国家試験に臨むのです。この選手たちが得意であることは、医学でも科学でもなく、このゲームに勝つことです。私たち教員は、このゲームを医学や科学であるように設定しなくてはなりません。6年間ではとても無理ですから、2年間の初期研修制度が設けられました。それでもまだ不十分なので、初期研修の3~6ヶ月分を6年生の臨床実習に前倒しする計画が進んでいます。しかし、多肢選択問題に強くなるような仕組みですから、根本的な解決策ではありません。解答者自らが、多肢選択問題の選択肢を用意できるような教育が必要になってきます。この思考力は、一朝一夕には養成できません。ここに、当世大学高等教育の諸問題の根源があると考えます。

本誌の文献紹介欄に中心静脈圧を輸液反応性の指標に使用してはならないことを主張する総説が紹介されています。中心静脈圧は心機能と前負荷のバランスで決定され、前負荷は血管容量と血液

量のバランスで決定されます。その結果、中心静脈圧を血液量の多寡の指標とするには工夫が必要です。赤血球をクロム 51 で標識するなどしてその希釈法で血液量を連続測定し、リンゲル液を輸液して、動脈血圧や中心静脈圧の時間経過を測定しますと、血液量の変化とそれぞれのパラメータの変化が解析できます。この組み合わせが一定であれば、中心静脈圧を測定することで血液量が一意的に決定しますが、容量血管がストレスラクセーションしますので、血液量が一定でも中心静脈圧は変化します。換言すれば、容量血管のストレスラクセーションによって中心静脈圧は一定に保たれています。私たちがなすべきことは、中心静脈圧があてにならないことを確認するのではなく、容量血管の調節機序を解明することと考えます。ストレスラクセーションは、自律神経によって調節されるのですが、その変化の速さや限界を定量的に解明し、そのモニタが開発されるべきでしょう。その定量化ができるまでは、定性的に値を解釈するべきと考えます。

中心静脈圧は、一点で評価されるパラメータではなく、時間経過のなかで、その変化をこそ解析されるべき値です。その値の意味を理解せず、絶対値から一意的に白黒を判断しようとする姿勢は、二者択一や多肢選択と共通するものがあるようです。その効率性や潔さには敬服しますが、憂うべきか、納得するべきか、循環制御医学の行く末を左右する世情を垣間見た気がします。

**特 集****第34回総会シンポジウム1  
循環器疾患に対するデバイス治療  
—管理のポイントと今後の展望—****座長の言葉**茅 田 浩\*<sup>1</sup>、須 賀 幾\*<sup>2</sup>

デバイス治療は日進月歩で進歩しています。したがって、よりよい治療のために医療従事者はその進歩に遅れることなく、デバイスのテクノロジーや管理に関する理解を深めていく必要があります。

今回は上記のタイトルで、現時点において、デバイス管理のポイントとなる点、そして今後の展望として注目されている点について発表、討論をおこなっていただくことにしました。具体的な項目として、1) デバイス植込み患者の周術期管理、

2) デバイスの電磁干渉、3) デバイスのトラブルシューティング、4) ホームモニタリング、5) デバイス（ペースメーカー/ICD/CRT）の現状と未来、最後に 6) 新たなる概念のデバイス治療（CCM/Leadless Pacing）に関するシンポジウムを企画して、発表と質疑応答をおこないました。本シンポジウムの内容が今後のデバイス治療の一助になっていただければありがたいと考えます。

\*<sup>1</sup> 福井大学医学部病態制御医学講座循環器内科学

\*<sup>2</sup> 自治医科大学附属さいたま医療センター循環器科

## 特集

「循環器疾患に対するデバイス治療—管理のポイントと今後の展望—」

## 1. デバイス植込み患者の周術期管理

野呂 眞人\*

野呂 それでは始めさせていただきたいと思いますが、まず、このような Device に対する術前・術中に注意を喚起すべき事項ですとか、DC ですとか、薬物、それから、これは我々の問題でもあるのですけれども Device の感染の現状ということでお話しさせていただきたいと思います。

まず最初に基本とする情報なのですが、どうしてペースメーカーが心臓の電気を感知するかというところから入っていききたいと思います(図1)。まず Device に電気信号が入ると Filter を通して、それが V lead すなわち心室の lead で感知すれば QRS、心房で感知すれば P 波ということになるわけですが、その取り方なんですけれども、心電図がありますと  $\sin^2$  乗をあてはめると、そうすると周波数が出るわけです。これが今 40ms だとしますと、ちょうど 25Hz、すると、この心電図は 25Hz をもっているということになりまして、さらにこの高さを 2.5 としますと、ちょうど、ここはバンドパスフィルタと言いますが、この外側は感知しない。この中に入っているものだけ感知する。ここに入っていたら QRS という風に捉えますね。ですので、外から色々な電磁波が入ってきて、この辺に入ってしまうとそれを自分の心電、電気の波と感知するわけです。

今のペースメーカーはそれをどういう風に感知するかと言いますと、2 種類あります(図2)。ひとつは Bi-pola で、チップとリングで電気を感知する。または、自分の本体と先端で感知する。これを Uni-pola。この2通りがありますが、Bi-pola ですとこの間隔が非常に短いため、電磁波干渉を受けにくい。ですが、Uni-pola だと間隔が広いので電磁波が入り易いということになります。現在、ペースメーカーはすべて Bi-pola になっております。Uni-pola は CRT つまり左室 lead の一部に使われているだけです。

術中、どのようなことが起こりえるかと言いますと、まずこれはペースメーカーに記録された心電図なのですが(図3)、心房の収縮ですけれども、例えば、こういった電磁波干渉が入りますと、こ

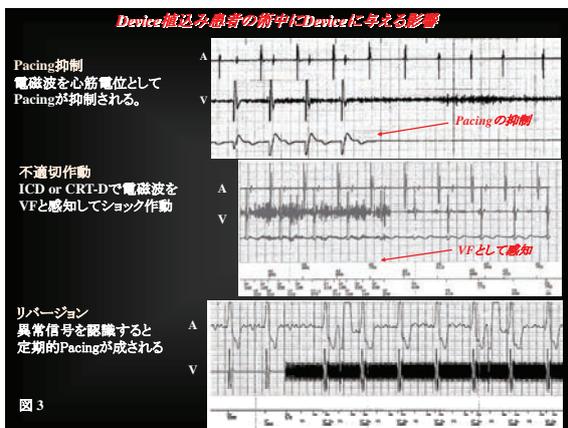
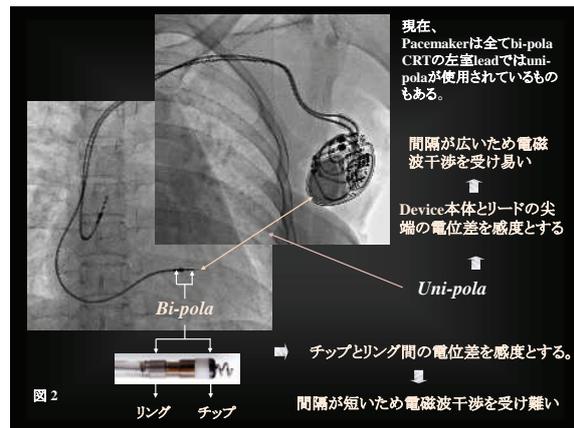
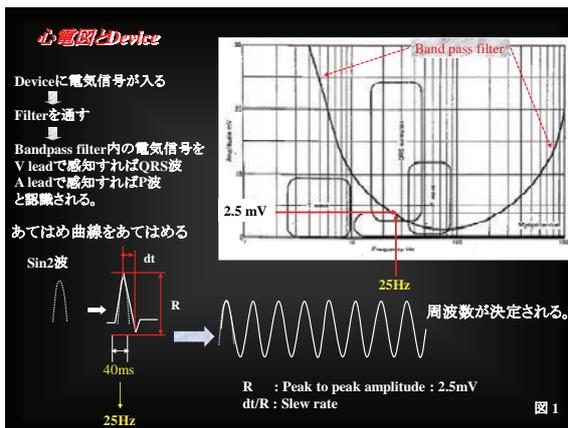
れを自分の波と感知してここでペーシングがストップしてしまう。これが ICD、CRT-D の場合ですと、これを VF という風に感知して、これは止まっているからいいですが、このまま続けば DC として DC 処置に向かう。これが過ぎまして、異様な電磁波が入りますとペースメーカー自身がリバージョンと言いますが、異常信号を認識しますと定期的にペーシングする、異常を感じると定期的にペーシングするという機能を持つようになります。

そこで、まず待機的手術、又は Device に対する循環器医等がいる場合、場合によって設定を変えておけるようなんですけど、この場合はですね、まず手術中に電磁波干渉を予測した場合、これを感知してペーシングが抑制されるか、不適切作動が生じるか。感知してそれで、次の反応が生じた場合は、定期的にペーシングが入る。このために術前にペースメーカーに関しましては、いわゆる Device に対しましては、Uni-pola であれば Bi-pola に変更する。モードを DOO、AOO、VOO モードに変更する(図4)。ICD とか CRT-D いわゆる多岐デバイスに関しましては、電気ショックがかからないようにする、ということが必要になります。

術中管理としましては、通常的心電図では、電磁波を感知してモニターできない場合がありますので、パルス・オキシメーターを絶対つけていただきたい。それから、電気メスと対極版の間にペースメーカーが含まれないように貼り付けるということが必要になります。ただ現在、多くの知見から、今非常に感度が高まっておりますので、必ずしもモードを変えなくても良いのではないかと。ですので、場合によっては、術野がすごく離れている場合は、モードを変更しない場合もあります。

先ほど、これはご存じでしょうけれども、モードですね、だいたい4つのペースメーカーのモードがございます。そこで先ほどお話ししました XOO モードと言いますのは、いわゆる自分で何も感知しないし、とにかくペーシングしている、電磁波

\*東邦大学医療センター大橋病院循環器内科



### 【Deviceの自己脈感知機構 図1】

Pacemaker、心臓再同期療法(両心室ペーシング)(CRT-P)、植込み型除細動器(ICD)、植込み型除細動機能付き心臓再同期療法(CRT-D)、等のDeviceはフィルタを通すことにより、心電図上のP波はP波、QRS波はQRS波と感知(sense)してT波は感知しないように設定されている。Deviceは周波数で心電図を感知する。

心電図上でQRS幅が40msであれば周波数は25Hzとなる。T波は幅が広いいため周波数は低く、筋電位、等のnoiseは細かく、周波数が高い。この低周波と高周波成分をバンドパスフィルタで除去して、感知しないようになっている。このバンドパスフィルタは25Hz周辺では低電位でも感知し、低、高周波数になるに従い、高電位でなければ感知しない。

### 【Deviceのリード 図2】

Deviceに用いられるリードで自己心拍を感知する方法は二種類ある。リード尖端の電極(tip)とdevice本体間で自己心拍を感知するuni-polaとリードと、リード尖端から数mm離れた場所に電極が付いている(ring)、bi-polaリードである。

Uni-polaリードは感知する間隔が広いいため、電磁波干渉を受けやすく、Bi-polaは間隔が短いため電磁波干渉を受け難く、現在のリードはほとんどがbi-polaになっている。

### 【周術期に多いDeviceの影響 図3】

周術期には、種々の高周波や磁気を発生する機器が用いられるが、これらの機器が発生した高周波、磁気がバンドパスフィルタを通ると、deviceは自己心拍として捉え、ペーシングが入らなくなる(over sensing)し、且つ、高周波を頻脈性不整脈として捉えれば、ICDの不適切作動、等を惹起する(図3上、中)。また、Deviceが異常な電位として感知すれば、定期的にペーシングを施行する(リバージョン)が作動する(図3下)。しかし、リバージョンが作動するには一定の条件があり、必ずしも、定期的ペーシングはなされず、over senseが生じることの方が多い。

が入ろうが何しようがとにかく定期的にペースというようなものになります。それが待機的な話ですけれども、今度緊急手術になりますと、循環器の医者がいない、Device がいじれない、モードの変更ができない、という場合がございます(図 5)。そこで一番問題になるのが、ペースング依存つまり、ほとんどペースメーカで心臓が動いている場合、どうするのかと言いますと、マグネットをペースメーカの本体の上に乗せて欲しいんですね。マグネットと申しますのは、ペースメーカチェックをしますときに、ジェネレータの上に載せて通信する機械ですが、このマグネットを当てますと定期的なペースングが行われるようになります。これが事例ですけれども、ペースメーカは強い磁気にさらされますと、決まったレートでペースングするわけです。これは、自分のいわゆる自己の P 波で、心室がペースングしている。いわゆる A sense V pace という状況できておりますが、ここでマグネットを上を上げますとマグネットモードとなりまして、A pace V pace、心房も心室もペースできる。強い磁石をペースメーカの上に当てていただくのです。よくあるような丸い小さな磁石ではなくて、ちょっと大きめの磁石。そうすると、自然とマグネットモードに切り替わります。ただ、ここで気をつけていただきたいのは、小さい磁石をいっぱい乗せてもだめなんですね。磁束が変わりますので、強い磁石をひとつぽんと。よく壁に貼り付けてあるものでも充分マグネットモードに変わります。

ただ、こうなった場合は早期にもとにもどしてあげないと、自分の脈にペースングが R on T を起こす可能性があります。ペースングが非依存性、たまにペースングが入る人はどうするかと言いますと、そのままで手術していただいかまわらない。抑制されても、電気メス等を一時切れば、すぐにペースングが再開されます。

ICD、CRT-D の場合どうするかというと(図 6、7)、まずは手術中の体動、筋電図、そういったものがございまして、ショック作用がかかる可能性があります。そういった意味でやっぱり Tachy mode、つまり抗頻拍治療、ショックをオフにしないといけない。こういった場合には、まず同様にマグネットを上を上げていただければいいですね。そうすると、いわゆる Tachy mode、ショックとかは止まるのですが、ペースメーカと違いまして、ペースングがマグネットモードとはならないのです。ですので、ICD とか CRT-D の場合はまずマグネットをのせてもらって、ショックを抑制して、それでそのまま手術していただく。ペースが抑制されれば、その原因を一旦ストップする、という方法になるかと思えます。

なによりもパルス・オキシメータをつけていた

だいて、電気メスの対極板をペースメーカが含まれないように貼っていただくということになります。ただですね、電気は直線的ではないです。つまり体というのは抵抗がありますので、対極板が例えばお腹の手術でしたら足に貼る、頭の手術でしたら首の後ろとか、そういうところに貼る、では背中はどうするのか、ということでシミュレーションしてみたのですが、電気はもちろん電気メスですから電気ですが、体に直接進むわけではなくて抵抗がありますので、抵抗の高いところは通らない。例えば、背中の手術の時に右上肢の近いところに対極板を貼ったのです(図 8 上)。そうすると、RV リードの値が 146.6 V ぐらい。電メスの圧が 450 V としました時ですね。ICD が 147.3 V。右足の下の方、腿ですけど、右下肢腿(図 8 下)。すると 200.2V、本体 210V。左の方になります(図 9)。RV リード 232V、210.7V。つまり、左に入った、左に貼った方が電気が通りやすいですね。ペースメーカの方に飛びやすい。つまり、同側ではなくて、反対側に貼る。ですから、背中の手術の時は右上肢か右下肢に貼る、反対側に貼るという方が良いかと思えます。

次は術中、術後ですね。VT、VF が起こって、電気ショックをかけなくてはならなくなる場合が多々あるかと思えます。こういったときにペースメーカまたは ICD に及ぼす影響はどうなる、ということが懸念されるかと思えますが、基本的に device 回路内には制御ダイオードですね、過大入力保護ダイオードが内蔵されております。これによって直接本体に入らなくなっています(図 10)。このダイオードというのが何かと言いますと、低い電気でしたら電気を通す、つまり電圧が低ければペースメーカの回路に入ってくる。この IVF というのを超えますと、本体ではなくてダイオードの方を通るような機能になっています。それで、アースの方にもっていく。つまりある一定以上の電圧がかかると電流を一方方向に一挙に流す。また、それ以上かかると、プラスマイナスの方に流す、という流れですね。カン・リング、カン・チップ、チップの中に入っています(図 11)。その時のペースメーカですが、ここからいわゆる DC から電流が入ってきますと、このダイオードを通して、アースの方に抜ける。だけど、アースはどこかと言いますと、結局ペースメーカ本体からずっと離れて、心筋に行くわけです。そして心筋がアブレーションされてしまうという状況になり、心筋を傷害する可能性が高い。

そこで今言われているのが(図 12)、例えば A というところで電気ショックをあてます。そうしますと、この Can までの距離が a、リードの先端までの距離が 2a としますと、この電圧がこちらは x、こちらは 2 倍、つまり距離が半分で

**待機的手術、又は、Deviceに対応する循環器医、等がいる。**  
 Device植込み患者に電気メスを使用した場合に、大別して2通りの反応がある。

- 1) 電磁波干渉を感知したに留まる。:Pacingが抑制される、不適切作動が生じる
- 2) 電磁波干渉を感知した上、次の反応が生じる。:定期的pacingとなる。

このため、術前に

A) Deviceに対し、

- 1) Uni-polaであればBi-polaに変更する。:電磁化干渉を受け難い
- 2) DeviceのmodeをDOO, AOO, VOO modeに変更する。:電磁波等の干渉電位が生じても、強制的にpacingする。
- 3) ICD or CRT-Dであれば、頻脈治療(抗頻拍pacing, ショック)を中止する。

B) 手術管理として

- 1) パルス・オキシメーターを装着(体表面心電図は不可)術中の電気メス、等で通常のモニターでは確実な管理が出来ない場合がある。
- 2) 電気メスと対極版の間にPacemakerが含まれないように貼りつける。

現在、多くの知見から、術野がPacemaker本体とリードから離れている場合には、取て、mode変更をしない場合も多い。

図 4

**緊急手術、Deviceに対応する循環器医、等がい無い Pacemakerの場合**

- 1) Pacing依存の患者:ほとんど自己脈がない

→ マグネットをPacemaker本体の上に乗せる

→ マグネットモードとなり定期的pacingが行われる。

マグネットがない場合には、強い磁石(壁に張り付けてある磁石、等)を載せる

強い磁気に晒された場合、Pacemakerは自己とは関係なく、決まったrateで(通常は早め)でpacingを施行する(DOO)。磁気が解除されれば、元の設定に戻る。

自己心拍があっても強制的に心野・心室Pacingが成される。 All A pace V pace

図 5

早期にmodeを元に戻す; R on T等で心室性頻拍性不整脈を誘発する可能性がある。

2) Pacing非依存の患者:時々pacingが入る

そのまま手術を開始

→ 電気メスでpacingが抑制され除脈となった場合には電気メスを一時中断Pacingが再開される。

→ 電気メスで定期的にpacingが成された場合は、そのまま、手術続行

**緊急手術、対応する循環器医、等がい無い ICD or CRT-Dの場合**

電磁波干渉や筋電位、体動、手術手技、等で不適切作動を生じる可能性がある。

→ Tachy mode (頻脈治療:抗頻拍pacing, ショック)をoffにしなければならない。

→ マグネットをgenerator (本体)の上に乗せる。

→ Tachy modeはoffとなる

しかし、Pacemakerと異なり、pacingはマグネットモードとはならない。

図 6

**Device植込み患者の術前・術中**

待機的手術	緊急手術	
Pacemaker, ICD, CRT-D	Pacemaker	ICD or CRT-D
	Pacing依存	Pacing非依存
Deviceのmode変換	磁石を載せる	モニターしながら手術
早期に元のmodeに戻す	マグネットモードとなり規則的ペースング	除脈になれば電気メス一時中止
		磁石を載せる
		ショック機能は解除、マグネットモードにはならない
		モニターしながら手術
		除脈になれば電気メス一時中止

- 1) パルス・オキシメーターを装着(体表面心電図は不可)
- 2) 電気メス使用部位と対極版の間にPacemakerが含まれないように貼りつける。

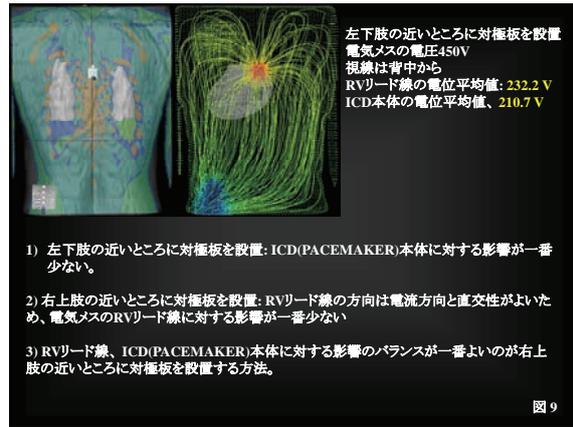
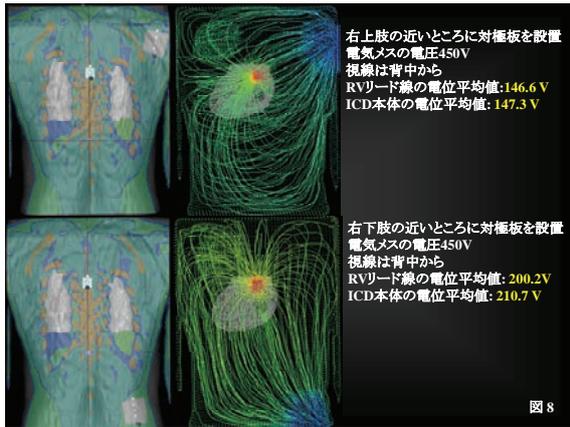
図 7

**【待機的、緊急手術とdevice、図4~7】**

基本的に手術時は電磁波干渉が生じないようにペースメーカーのモードを DOO、AOO、VOO モードに変更する。このアルファベットの一歩目はリードの挿入部位でペースング部位を表し、二歩目はセンスする部位、三歩目は応答様式を表す。XOO は自己心拍を感知せず、自己波に関係なく、強制的にペースングするモードである。このモード変更は機種に対応した機器で行われるが、緊急手術でモード変更することが出来ず、且つ、症例がペースングに依存している場合(自己心拍がない)には術中の電磁波干渉で over sense が惹起され、心停止状態に陥る可能性がある。この場合、強力な磁石をペースメーカー本体の上に乗せればペースメーカーは、自己脈とは関係なく、一定のレートでペースングするようになる(マグネットモード)(少し強力な手術室の壁にメモを挟んでいるようなマグネットでも可能だが、数個のマグネットを同時に乗せると磁力が相殺されマグネットモードとはならない)。マグネットモード下では電磁波干渉は起こることはなく、心停止状態を惹起することはない。一方、バックアップ程度のペースング率の症例では、そのまま手術を開始し、モニター上、心停止が生じれば、早急に原因除去すれば、すぐにペースングは再開され、大きな問題は生じないと考えられる。この時のモニターは、通常の心電図も電磁波干渉を受けるため、パルスオキシメーターを使用すべきである。尚、ICD、CRT-D の場合には、マグネットを乗せると、抗頻拍ペースングやショック治療が解除されるため、術中の不適切作動を回避するため、手術前には絶対に必要であるが、マグネットモードにはならない。

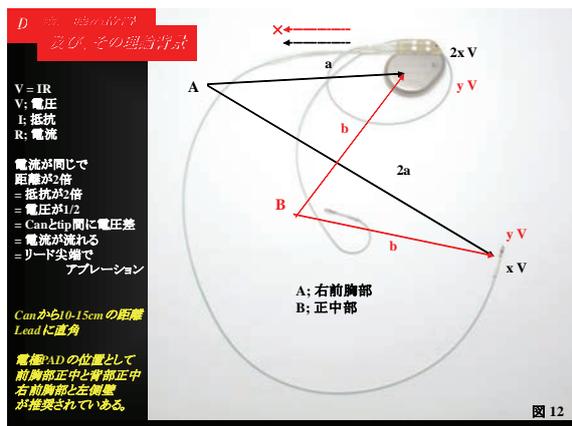
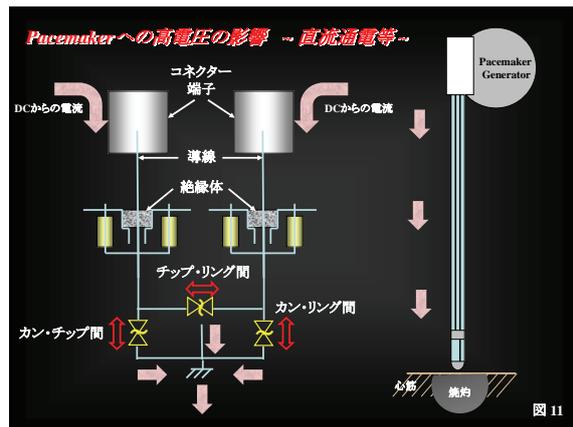
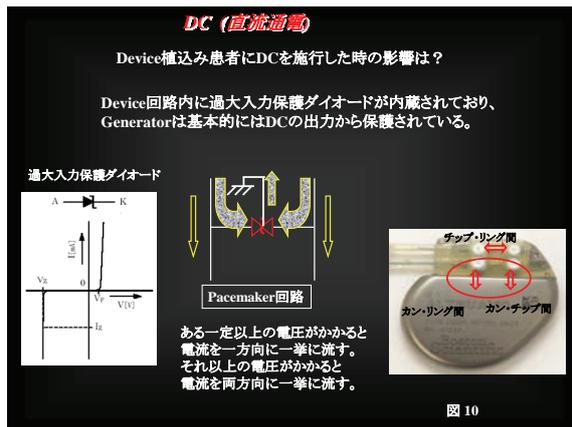
すから電圧が2倍なわけです。そうすると、電気がどちらかに流れてしまう。ということは、こちらで先端がアブレーションされてしまうというわけです。そこで、例えばB、等距離で、こことここが直角ということがよく言われますが、等距離でかけますと、ここでの電圧を y としますと、y は等電位ですから電気が流れません。ということで、DC そのものはもちろん本体から 10~15cm ぐらいの距離を置いてかけてもらいたい。PAD の貼る位置ですが、今は前胸部正中と背部正中つまり胸の真ん中と背中の中ですね。それかその

代わりに右前胸部と左側壁が推奨されています。それでどちらが良いか、またシミュレーションしてみます(図13~15)。これはコンピュータで1cmあたり5V以上あると除細動可能、それが90%以上あると全部のVT/VFが止まると言われています。逆に1cmあたり30V以上の電位差があると、心筋障害が起きてしまうと言われています。これは前と後ろに貼った場合、正中です(図13)。そうすると、DFTが計算によると490Vなんです。それで、心筋障害は1.99%です。どれぐらいの電気が流れるかというと、309.1V、これが



【電気メスと対極版 図 8、9】

電気メスは高周波を出すため、device に影響を与える。今回、背部正中の手術の場合に、device にどのような影響を与えるかをコンピュータを用いシミュレーションを行った。その結果、対極版を右上肢、右下肢、左下肢に貼った場合、夫々、右室のリードにかかる電位は 146.6 vs 200.2 vs 232.2 V、device 本体にかかる電位は 147.3 vs 210.7 vs 210.7 V であり、右上肢に貼った場合に最も影響が少なかった。これより、対極版は可能な限り、device 本体と反対側に貼ることが推奨される。



【Device 患者への直流通電(DC) 図 10~12】

Device 植込み患者への DC 施行時には、DC による device への影響が懸念される。通常 device には、少量の電流であれば電気を通すが、大量の電圧がかかった場合には、電流をアースの方へ伝導させる過大入力保護ダイオードが内蔵されており、device 本体より 10~15cm 離れていれば問題はないとされている。しかし、本体には悪影響は及ばなくても、アースとして流れる電流はリードへ流れ、リード留置部位の直流焼灼が生じ、心筋を障害する。図 12 で、今、A の部位で DC を施行した場合、device 本体までの距離を a、リード先端までの距離を 2a とすると、抵抗が一定と仮定して、距離が 2 倍になれば電位は 1/2 になる。リードの先端が XV であれば device 本体は 2XV となり、本体とリード間に電位差が生じ、電気が流れ心筋障害を惹起する。しかし、device 本体とリードまでの距離が等しい B の部位で DC を施行した場合には、本体とリード間に電位差はなく、電気は流れず、心筋障害は生じない。

RV リードですね。本体の方で 298V。右前胸部と側胸部に貼った場合 (図 14)、心筋障害を起こすような電位差は出てこない。リードで 241V、

本体 238V。今度は正中と側壁に貼っています (図 15)。そうするとやはりちょっと障害を起こすのですね。そして電圧はこれくらい。ということで

比較してみますと、DFPが一番低いのはこの正中と側壁なんです。ですが、Generatorを守るという意味では真ん中、だいたい総合して採られるのはこの辺かこの辺で、正中ですとDFTが高いわけです。これは推測するに、電流が肺の葉内で周りを回って行くからであると考えられます。電気ショックを当てる場合は、右前胸部と側壁が良いのではないかなと思います。

次は、VT/VF に対する薬剤、特に Device が入っている場合の薬剤です (図16)。一般的に使われているのはアミオダロン、欧米ではほとんどアミオダロンが使われています。日本にはニフェカラントという薬があります。どちらを使うか、つまり薬剤で静注剤として使えるのはアミオダロンとニフェカラント。これはいろいろ作用機序がありますが、ここで言いたいのは、まず、ニフェカラントが除細動閾値を低下させる。アミオダロンは除細動閾値を上昇させる可能性があるということです。何で上昇させるかという機序はわかっていないのですが、半減期はこちらは1.5時間、こちらは15日でアミオダロンに関しては緊急の場合には陰性の変力、陰性の変時作用があります。

ということで、うちではまずニフェカラントを使って、それで駄目だった場合にアミオダロン (図17)。その方が Device に関しては閾値の上昇とか、そういうものをなくするため。それから細動の時間が短いものに関しては、駄目であればアミオダロンに変えても良い。そういうことで、第一選択はニフェカラントです。ニフェカラントの場合はリドカインとの併用が有効だと思います。なぜなら、アミオダロンに入っているナトリウムチャンネル作用とリドカインは全く同じ作用ですので、まずニフェカラントを使って、リドカインを併用しています。

薬のことでもう少し、これは Vaughan Williams の分類ですが (図18)、わずかに延長、短縮、不変というのがありますし、基本的には Na チャンネル遮断薬は伝導速度を遅くする。つまりこれをこっちにさせるわけですね。Ca、K チャンネルは不応期を延ばす。いわゆる心電図でいくと QT を延長する。ですから Na チャンネルブロッカーは伝導を遅くして、QRS を広くするし、K チャンネルブロッカーは QT を延長する。これはご存じの絵だと思いますが、一つ、同じ Na チャンネルブロッカーでなぜ APD を延長するのか。伝導速度、QRS が延び

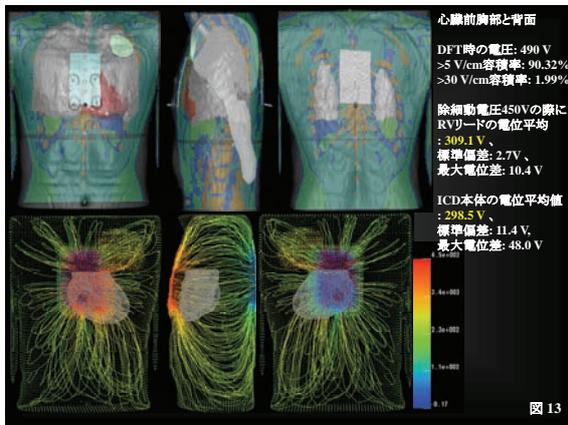


図 13

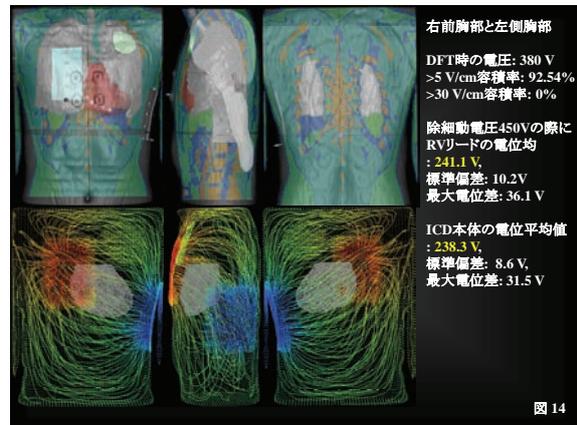


図 14

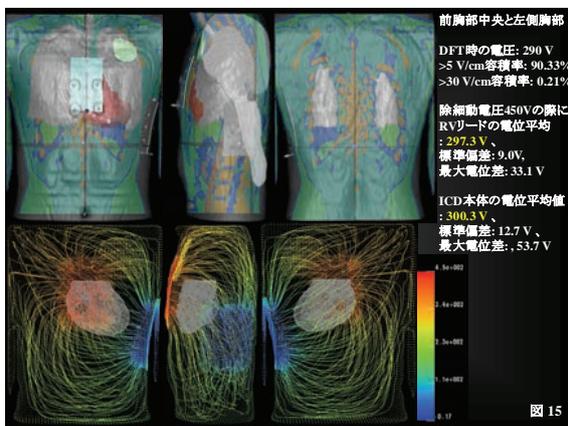


図 15

#### 【DC 施行時のパッチの貼り付け部位 図13~15】

実際に DC を施行する場合にはどの部位にパッチを貼り付けるのが効果的かの報告はないため、コンピュータを用い、体前面と背面正中部、右上前胸部と左側胸部、と前胸部正中部と左側胸部に貼り付けた場合の除細動閾値、右室リード先端にかかる電圧、device 本体にかかる電圧を測定した。夫々、除細動閾値は 490 vs 309.1 vs 298.5 V、リード電圧は 380 vs 241.1 vs 232.5 V、本体の電圧は 290 vs 299 vs 300.3 V であった。各部位での本体の電圧の差は 10V 程度、リード電位と除細動閾値は前胸部正中部と左側胸部に貼り付けた場合が最も低く、この部位にパッチを貼り付けることが奨励される。

るのは分かるけれど、APD が延長するのは分からない。なぜ短縮するのか分からない (図 19)。

もう一つあります。Vaughan Williams の分類で intermediate、slow、fast、これは何を意味するのだろうかということですが、これは閾値とかに非常に関係してきます (図 20)。Na チャネルブロッカーは当然チャネルをブロックする。オープンチャネルをブロックしますから、この傾きはこっちになる。fast だとどうということかといいますと、まずくっついてちょっと遅くする。だけどここで fast ですからすぐ解離してしまって、2 回目はまた新しくついていく。つまりこの傾きが変わるのは常に同じ、1 拍ごとに同じになります。ところで slow kinetic になりますとここでついていて、ここでもまだ離れないんですね。残っていてまたさらに薬が来る。こっちに行くのに残っていてさらに薬が来るので、だんだんこの傾きが下がってきます。

それで Na チャネルブロッカーについて考えてみますと (図 21)、不整脈を止めるためにはこのように強くいい作用があります。ペーシングにより脱分極する。Na チャネルが開く。Na が流入して脱分極する。ここまでは分かるんですが、ここで Na チャネルブロッカーを入れるとチャネルが開かない。そうすると、Na が流入できない、脱分極しない。当然ペーシングの閾値が上昇しています。特に先ほどお話ししました slow kinetic の Na チャネルブロッカーはこれが顕著になりま

す。ですので、slow kinetic の Na チャネルブロッカーを使っているとペーシングできないということが言われます。

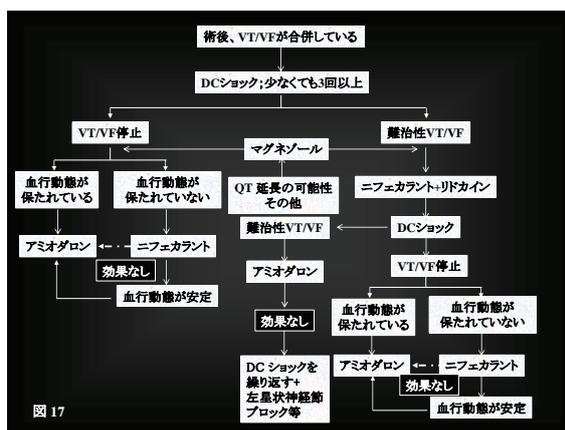
K はどうなのか。まず最初に高カリウム血症を見てみますと (図 22)、高カリウム血症ですと IKI が活性化されて、第 3 相で K、これの流入が増大しますから、これがこう下がりまして、心電図上では急峻な T (Tent T) になります。ですが、ペースメーカー作動中はどうでしょうかといいますと、まず静止膜電位が低下します。その次に電位依存性の Na チャネルが活性化されますから、伝導速度がこのように遅くなります。これでペーシングの閾値が上昇する。つまりカリウムだところいうふうになるわけですね。acidosis、高炭酸ガス血症も高カリウムを惹起する一つです。

これとともに今度 K チャネルブロッカーを使うとどうなるか (図 23)。Na、Ca はこうですね。Na、Ca の流入、脱分極は K の流出。これは逆です、ごめんなさい。再分極の方向に向かっていきまして、K が出て、Na、Ca が入ってきて脱分極に向かうんですね。第 4 相では K が入ってきて、Ca と Na が出ていく。K チャネルブロッカーはここをブロックします。どうなるかという、これが出ていかないから QT が延びるわけですね。静止膜電位は本来だったらここから入ってくるのが普通ですが、これが延びます。そうすると、第 2 拍目のペーシングが延びているところに入っていますから、当然静止膜電位まで落ち込む。

**Device 植込み患者のVT/VFに対する静注薬剤の比較**

薬剤名	ニフェカレント	アミオダロン
薬物除細動効果	除細動効果は同等	
作用部位	選択的K <sup>+</sup> チャネル遮断	Na <sup>+</sup> チャネル遮断 Ca <sup>2+</sup> チャネル遮断 K <sup>+</sup> チャネル(Ikr)遮断 β受容体遮断
心機能への影響	陰性変力作用 (-)	陰性変力、変時作用 (+)
半減期	1.5時間	15日
DC効果への影響	除細動閾値を低下	除細動閾値を上昇の可能性
副作用	Trasade de pointes (Tdp)	血圧低下・除脈心外性
その他の作用		心保護作用

図 16



**【VT/VF に対する薬剤 DC 後 図 16、17】**

当院でのプロトコルを示す。

- 血行動態が破綻している場合、アミオダロンでは心機能への陰性変力作用があり、半減期が 15 日と長く、且つ、除細動閾値を上昇させるとの報告があるため、除細動効果が同等で、陰性変力作用がなく、半減期が 1.5 時間と短く、且つ、除細動閾値を低下させるとの報告があるニフェカレントを先に投与して VT/VF の再発を予防する。
- ニフェカレントで VT/VF が再発を繰り返す場合にはアミオダロンに変更する。
- ニフェカレントで VT/VF の再発が予防された場合には、血行動態が安定した後、ニフェカレントの副作用である QT 延長を回避し、且つ、アミオダロンの陰性変力作用より心保護作用を目的として、アミオダロンに変更する。

つまりマイナス60、マイナス90mVまで落ちないうちにペーシングが入る。電膜が浅くなる。ですので、理論上、閾値が低下するといわれています。

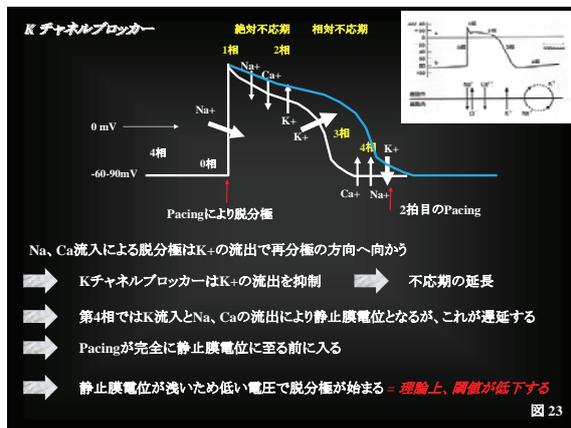
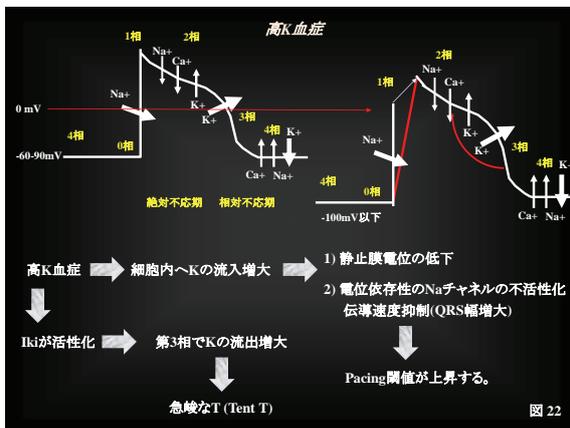
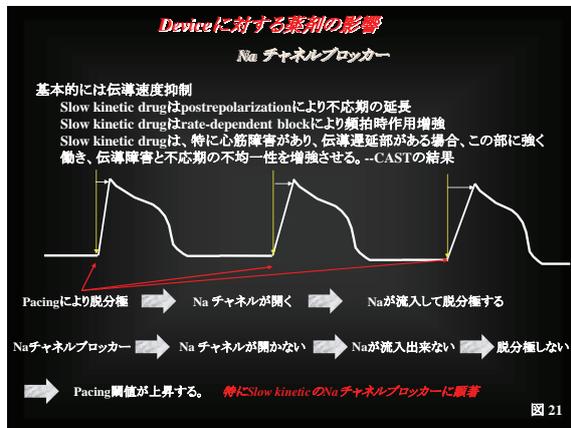
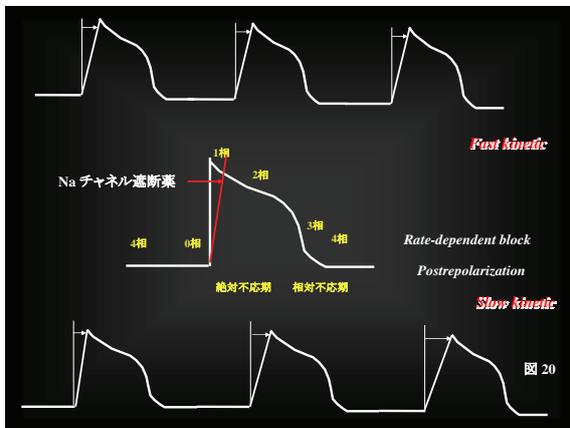
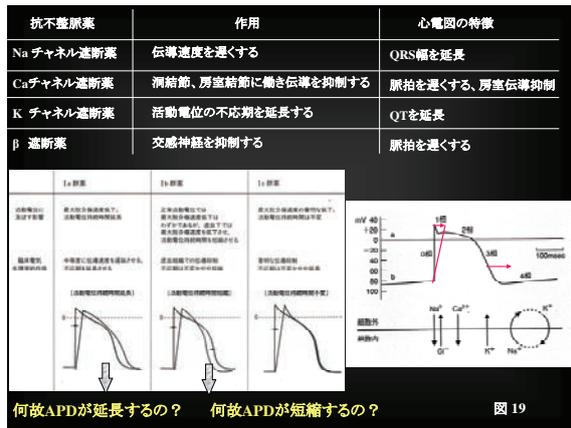
いろいろな薬、先ほど言いましたリドカインはアミオダロン。つまり、このfastはほとんどがオープンチャンネルではなくてクローズドチャンネルに効いています。ですので、リドカインとアミオダロンはほとんど同じ作用になります。それとともにいろいろな薬はいわゆるdirty drugといわれていまして、いろいろな作用を持っています。つまり、これは単純なIb群のリドカインはこれだけ

ですが、Ia群はCaチャンネルブロッカーも入っています。Ic群は単純にCaチャンネルですね。Ic群というのはいわゆるNaチャンネルがslowということになります。ですので、多くの抗不整脈薬は複数の作用機序を有する。Naチャンネル遮断薬はペーシングの閾値を上昇させるし、特にオープンチャンネルに関しまして、さらにslow kineticに関しましては閾値を上昇させるだろう。Kチャンネルに関しましては理論上、ペーシングの閾値を低下させる可能性がある。

**Vaughan Williams 分類**

分類	活動電位持続時間	Naチャンネル結合解離	一般名 (商品名)
I 群 Naチャンネル抑制	延長	Intermediate	キニジン (キニジン) プロカイナムイド (アマリジン)
		slow	ジソピラミド (リスモダン) シベンズリン (シベノール) ピルメノール (ピメノール)
		intermediate	アブリンジン (アスベノン)
	短縮	fast	リドカイン (キシロカイン) メキシレチン (メキシチール)
		intermediate	プロパフェノン (プロノン)
	不変	intermediate	フレカイニド (タンゴコール)
slow		ピルジカイニド (サンリズム)	
II 群 (β遮断薬)			プロプラノロール (インデラル) ほか アミオダロン (アンカロン)
III 群 (Kチャンネル抑制)			ソタロール (ソタコール) ニフェカラント (シンビット) ベラパミル (ワソラン)
IV 群 (Ca拮抗薬)			ジルチアゼム (ヘルベッサール) ベプリジル (ベプリコール)

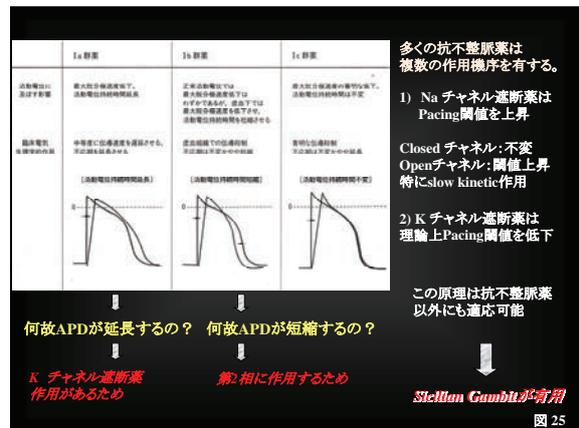
図 18



**Sicilian Gambitの導く抗不整脈薬分類法 (日本版)**

薬名	イオンチャネル			受容体			ほか			臨床効果			心電図所見		
	Fast	Med	Slow	β	Ca	M	β	M	A	APD	PR	QRS	QT	QT	QT
I 群 Na チャネル抑制薬															
メキシレチン	○									↑					
プロパフェノン	○									↑					
フルピラジド	○									↑					
エチゾリン	○									↑					
II 群															
ベラパミル				○						↑					
ニフェジピン				○						↑					
III 群															
ソタロール					○					↑					
エソモロジン					○					↑					
ニフェジピン					○					↑					
IV 群															
アトロピン										↑					
ATP										↑					
シタラピジン										↑					

図 24



**【抗不整脈薬と device 図 18~25】**

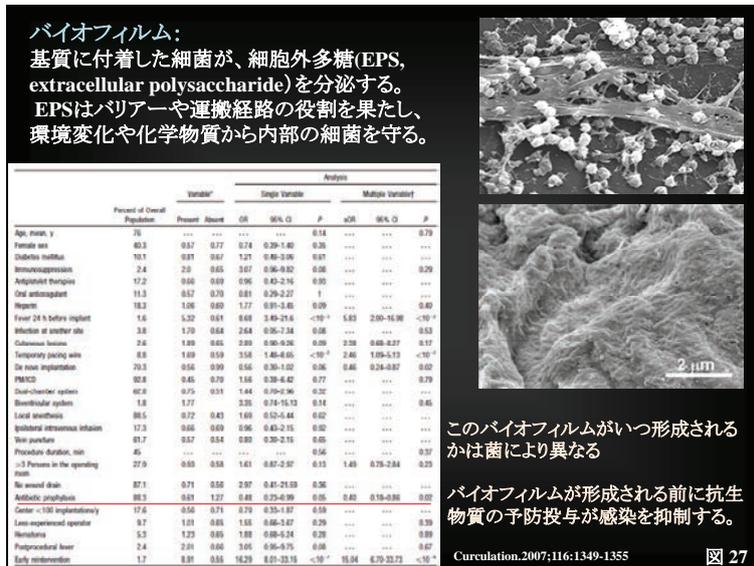
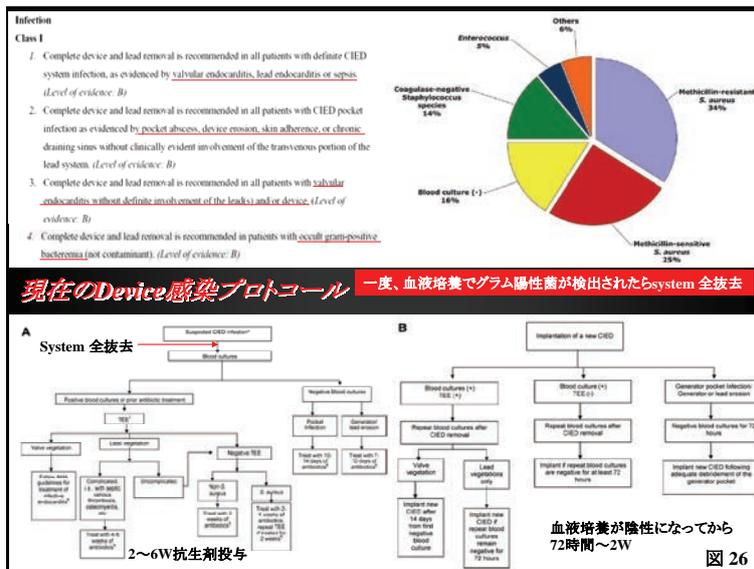
抗不整脈薬は周期期にも多用される可能性があるが、device への影響を理解して使用する必要がある。抗不整脈薬は Vaughan Williams 分類で Na チャネル抑制、β遮断、K チャネル抑制、Ca 拮抗薬に分類されている。I 群の Na チャネル抑制薬は、第一相の Na の流入を抑制するため(開いている Na チャネルに拮抗：解放チャンネルに作用)、第一相の立ち上がりの傾きを減少させ、心電図では QRS 幅を延長させる。しかし、Ia、Ib、Ic の分類があり、夫々、活動電位持続時間(APD)を延長、短縮、不変させることで細分類されている。その原因は、Sicilian Gambit の分類では明示されているが、Ia 群の APD 延長は K チャネル抑制効果が含まれているからで、Ib 群の APD 短縮は Na チャネル抑制が第二相に働き、Na チャネルを開かせない効果による(閉塞チャンネルに作用)ため、Ic 群は純粋に Na チャネルのみを抑制するため APD に影響を与えない(図 25)。さらに、Na チャネル結合解離から fast intermediate、slow に分類されている。Fast の場合には一拍ごとに Na チャネル抑制薬はチャンネルより離れ、効果はすぐに消失するが、Slow の場合には、一拍ではチャンネルからは離れず、拍数が増える度に新たな Na チャネル抑制薬がチャンネルに作用して、効果が相乗的に増加する。このため、第一相の立ち上がりの傾きは徐々に減少して脱分極し難くなる。これは、device の閾値を上昇させる(図 20、21)。一方、K チャネル抑制薬は細胞内の K の流出を抑制するため、QT が延長、静止膜電位が上昇し、理論上、ペーシング閾値は低下する(図 22、23)。周期期においては、結合解離の slow な Na チャネル抑制薬は安易に使用すべきではない。

先ほど一番最初に出したなぜ APD が延長するのか。これは K チャネル遮断作用がある。これはいわゆる Open チャネルではなくて、Closed チャネルに作用するから APD を短縮するんだといわれています。手術の麻酔で使う薬はあまりよく分かりませんが、この原理は抗不整脈以外でも適用可能だと思います。ぜひ Sicilian Gambit が分類には非常に有効だと思います(図 24、25)。

最後に感染のことをお話しします。いまわれわれの世界でデバイス感染が非常に問題になっています。面白いのは手術によって感染がどれぐらい起きるかというのは分かっているんです。そういった報告はないんですね。ただ、現在のプロトコルをいろいろ sepsis になったら分かるんですが、血培で 1 回で菌が検出されたりリードは全除去になります。ひとたびシステムを全部除去しますと、2 週間から 6 週間抗生剤を投与しなければいけない。しかも今度は新しく入れるに

は、さらに血液培養をやって 72 時間から 2 週間。つまり 2 カ月近く抗生剤を続けなければいけない。非常に長く抗生剤を投与するという状態になります(図 26)。その理由はバイオフィームでありまして、菌がバイオフィームを分泌するんですね。いわゆる抗生剤とかそういうものをバイオフィームで全部ストップしてしまう(図 27)。術後感染を起こすようなことがあると思うんですが、唯一術前の抗生剤投与。つまりバイオフィームが形成される前に抗生剤投与が非常に感染を予防するといわれていますので、デバイスの入っている方はぜひ、積極的に抗生剤を投与すべきだと思います。

以上、これがまとめてございます。ご清聴ありがとうございました(拍手)。



**【Device 感染 図 26、27】**

近年、ICD や CRT-D 等、device が大型化され、それに伴い、device 感染問題がクローズアップされている。一度、感染が生じれば device システムの全抜去(本体とリード全て)をしなければならないからである。これは、菌がバイオフィーム(身近な現象として、菌のスメリ)を形成して抗生剤が菌に直接作用することが出来なくなるからである。感染が生じた場合にはシステム抜去後、新しい device を植え込むまで、2 か月間にわたり、抗生剤投与を行わなければならない場合もある。Device は異物であり、一度、菌が血流に流れれば菌は容易に異物に吸着する。菌が、吸着しても直ぐに感染が生じず、数年たってから感染症状が出現することもあり、手術と device 感染の関連が不詳なものこれに起因する。Device 症例の周術期には積極的に抗生剤投与が必要である。

座長 野呂先生、ありがとうございました。ただいまの演題に関しまして何かご質問等がありましたら、一つだけ、手術に関して何か気を付け

る点とか、聞きたいことがありましたら、よろしいでしょうか。それでは先生、時間も押していますので、ありがとうございました。

**特集**

「循環器疾患に対するデバイス治療—管理のポイントと今後の展望—」

## 2. デバイスの電磁干渉

安部 治彦\*

**座長** それでは次の演題、「デバイスの電磁干渉」に関しまして、産業医科大学不整脈先端治療学の安部先生、よろしくお願いいたします。

**安部** 産業医大の安部といいます。本日はどうもありがとうございます。私に与えられたテーマは「デバイスの電磁干渉」ということですが、先ほど野呂先生から基礎的な話がありましたので、私の話をもっぱら臨床的な話という形になります。

デバイスには、ペースメーカーとかICDが入るわけですが、最近の進歩が著しいのは、実はセンシング機能でありまして、電磁干渉というのはすべてセンシングの異常として臨床的に問題になっています(図1)。心房と心室があるわけですが、いずれもセンシングの異常で検出されます。セン

シング異常にはアンダーセンシングとオーバーセンシングとあります。電磁干渉はオーバーセンシングの中に含まれる一つの臨床的な現象であると考えていただきたいと思います。これは心房でも心室でも起こりうることになります。電磁干渉は生体内に電気が流れ込んで発生するわけですが、雑音の混入経路といたしましては、通常三つあります(図2)。ここに書いてありますが、一番左が「伝導電流」で、直接電気が体の一部から入ってくる。それから二番目が「変動磁界」です。変動磁界といいますのはデバイスそのものがアンテナの役割を果たしてしまう。それから三番目が「高電圧交流電界」。この三つが雑音の流入経路として知られています。

最初に「伝導電流」ですが(図3)、このスラ

### デバイスによる電磁干渉

～センシング異常として影響する!～

- 心房・心室のアンダーセンシング:
- 心房・心室のオーバーセンシング:
  - a) 心房のダブルカウント
    - ・ far-field R wave (FFRW) oversensing
    - ・ RNRVAS (repetitive non-reentrant VA synchrony)
  - b) 筋電位、リード不全、EMI、など

図1

### (1)「伝導電流」

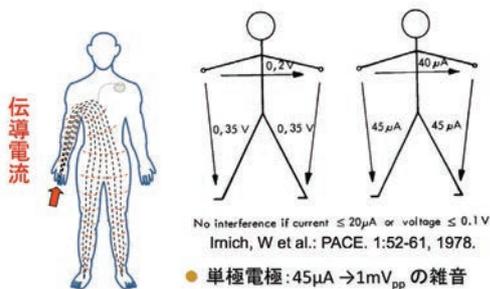


図3

### 人体への雑音混入経路

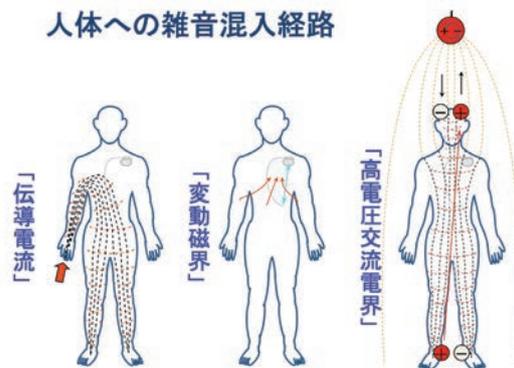


図2

\*産業医科大学不整脈先端治療学

イドに描いたとおりでありまして、体のどこかに触れると、電気が生体内に入ってしまう。身近な例の写真を出しておりますが(図4)、例えばアースが接続されていないこういう家庭用の電気製品。漏電しますと、それに触れると体の中に電流が流れる。伝導電流の代表的な例でありまして、これは電子レンジ、食洗機、洗濯機、浄水機、こういう患者さんの日常生活の周りにはありますので、必ずアースを接続することをデバイス患者さんにはしつこく助言する必要があります。

それから日常生活ではありませんが、こういう低周波治療器や筋肉質にするためにこういう連続刺激を出すようなEMSと言われるこういうものがありますが(図5)、これもノイズとして生体内に刺激が入ってきますので、ペースメーカではペーシングが抑制されますし、植込み型除細動器では図で示してありますように、ノイズが入って、これをICDが心室頻拍と勘違いをして電気ショックが落ちてしまうということがありますので、非常に危険なものです。患者さんには絶対に使わないようにという指導が必要かと思えます。

次に「変動磁界」ですが、変動磁界は要するに

先ほどアンテナと言いましたが、ペースメーカとリード線の間には磁力線が入ってきて発生すると考えられております(図6)。

身近な日常生活の中でいいますと、最も有名なのは、IHの電磁調理器、IHの炊飯ジャー、こういったものは変動磁界の代表的な例でございます(図7)、こういうものは50cm以上離れる。デバイスから50cm以上離れるということは実質上、使えないということになるわけです。最近、IH電磁調理器に関しては使ってもいいということになりました。しかしながら、IH炊飯ジャーに関しては、従来どおり50cm以上離れないと使えないということでございます。

ただし、IH電磁調理器に関しては、デバイス患者者に使っていいということに変更になったわけですが、メーカーの方において自宅で電磁調査を一度受けてください。それで問題がなければ使っていいという条件付きでの使用可という形になりました。

=「伝導電流」の実例=  
家庭電気用品からの漏電



図4

=「伝導電流」の実例=  
低周波治療器の影響

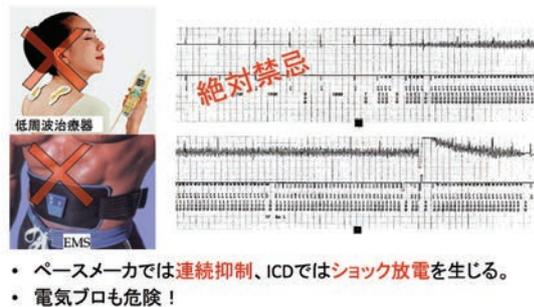
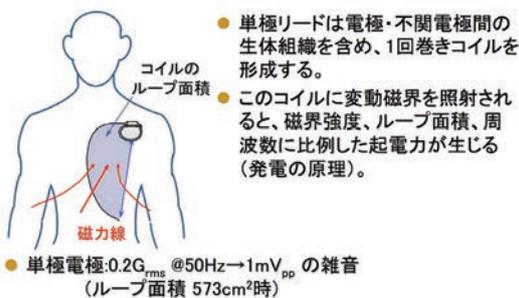


図5

「変動磁界」の原理



● 単極リードは電極・不関電極間の生体組織を含め、1巻きコイルを形成する。  
● このコイルに変動磁界を照射されると、磁界強度、ループ面積、周波数に比例した起電力が生じる(発電の原理)。

● 単極電極:  $0.2G_{rms}$  @50Hz →  $1mV_{pp}$  の雑音 (ループ面積  $573cm^2$ 時)

Irnich, W et al. PACE. 1:52-61, 1978.

図6

=「変動磁界」の実例=  
IH調理器/IH炊飯ジャー



● IH炊飯ジャーからは、50cm以上離れる。  
● 通電中のIH電磁調理器の金属部、金属製の料理器具に素手で触れない。IH電磁調理器は、電磁調査で問題なければ使用して良い。

図7

## 「変動磁界」の症例

- ・79歳、女性
- ・主訴：定期外来ペースメーカーのフォロー
- ・現病歴：平成17年7月、徐脈頻脈症候群の診断で恒久的ペースメーカー植込み術(DDD)が施行された。自覚症状は全くなかったが、術後6ヶ月目の定期ペースメーカーフォローのため外来受診となった。

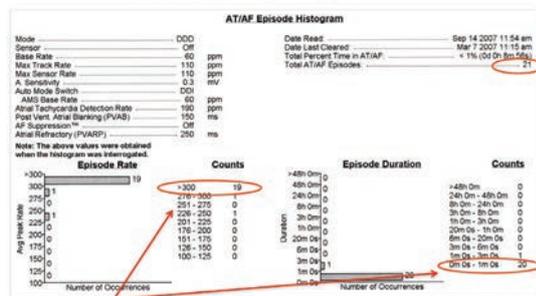
図 8

## ペースメーカー基本設定

- ・ Mode DDD
- ・ Basic rate 60 ppm
- ・ AV intervals (sensed/paced) 275 ms
- ・ Max track rate 110 ppm
- ・ Post Vent. Atrial Blanking (PVAB) 150 ms
- ・ Post Vent. Atrial refractory (PVARP) 250 ms
- ・ Mode Switch (MS) "ON" DDI rate 60 ppm
- ・ Atrial High Rate Episode Detection Rate (AHRE) >190 bpm

図 9

## テレメリーデータから得られたAHRE (Atrial High Rate Episode)



ほとんどの頻拍がレート>300bpmで1分以内に停止していた。

図 11

## 本症例のペースメーカー設定

### ◎心房

- ・ P波高・・・0.75mV
- ・ 刺激閾値・・・<0.25V/0.4ms
- ・ 設定感度・・・0.3mV
- ・ 刺激出力・・・2.0V/0.4ms

### ◎心室

- ・ R波高・・・5.06-6.00mV
- ・ 刺激閾値・・・1.75V/0.4ms
- ・ 設定感度・・・2.0mV
- ・ 刺激出力・・・3.5V/1.0ms

図 10

## AHRE時の心内心電図

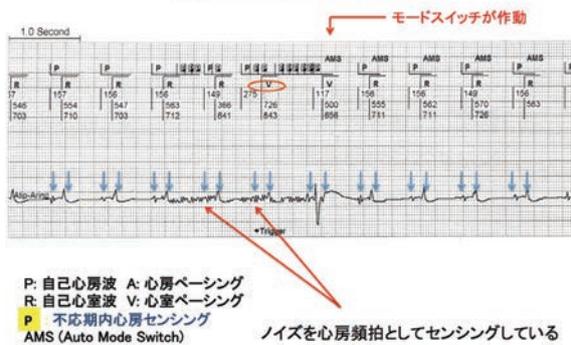


図 12

変動磁界の一つの実例をご紹介します(図 8、9)。79歳の女性で、この患者さんは症状がなかったんですが、年に1回、ペースメーカー外来にお見えになり、そのときに見つかった患者さんです。徐脈頻脈症候群でペースメーカーの植込み術をされて、退院後6ヶ月目の定期的のため外来を受診されました。ペースメーカーの機能設定は通常どおりで下限レート 60ppm の DDD モードであります。それ以外は AV intervals は 275ms と少し延長していますが、これは洞不全症候群ですので、心室ペーシングを働かさないと、あえてわざと長めに設定しているということですのでございます。この方

は徐脈頻脈症候群による心房細動がございまして、心房の設定感度は 0.3mV に設定いたしております。それ以外は通常どおりの設定です。

6ヶ月目に来られたときのテレメリーデータを示しますが、ここに設定があります(図 10)。この患者さんはこの6ヶ月間で心房細動のエピソードが 21 回発生したと、ペースメーカーが認識いたしておりました。エピソードの内訳ですが(図 11)、心房のレートは 21 回のうちの 19 回に関しては、1分間に 300 回以上と非常に早いレートで認識している。それから持続時間ですが、持続時間は 1分以内がほとんどです。21 回中 20 回は 1分以内であるということです。心房の頻拍レートが 300bpm で 1分以内に停止している。こういうエピソードがつかまったわけです。

そのときの心内心電図(図 12)を見てみます。イベントマーカですが、ノイズがたくさん入っていますが、このノイズを心房が感知しているということで、心房細動が発生したというふうにペースメーカーは考えて、モードスイッチがここで作動したという形になっています。上室性不整脈の心房細動の記録された時間(図 13)を見てみますと、ここに書いてありますが、朝の 7 時半、6 時 47 分、7 時 8 分、9 時、8 時、7 時、7 時、これは夜中の 3 時になります。午前 8 時、夕方の 5 時、夕方の 4 時、夕方の 6 時、夕方の 5 時、朝の 8 時

## AHREの記録された発生時間

AT/AF Episode Log					
Date/Time	Duration	Maximum Rate	Date/Time	Duration	Maximum Rate
Sep 6 2007 7:30 am	0d 0h 0m 22s	404 ppm	Jun 13 2007 8:19 pm	0d 0h 0m 18s	349 ppm
Sep 4 2007 6:49 am	0d 0h 0m 16s	427 ppm	Jun 6 2007 8:40 am	0d 0h 0m 46s	480 ppm
Sep 4 2007 6:47 am	0d 0h 0m 12s	226 ppm	Jun 4 2007 8:33 am	0d 0h 0m 46s	452 ppm
Aug 30 2007 7:58 pm	0d 0h 0m 24s	427 ppm	Jun 3 2007 9:59 am	0d 0h 0m 26s	427 ppm
Aug 29 2007 9:53 am	0d 0h 0m 24s	427 ppm	Mar 28 2007 11:59 am	0d 0h 0m 14s	480 ppm
Aug 28 2007 8:13 am	0d 0h 0m 20s	404 ppm			
Aug 27 2007 7:17 am	0d 0h 1m 14s	912 ppm			
Aug 26 2007 7:59 pm	0d 0h 0m 42s	480 ppm			
Aug 26 2007 3:54 am	0d 0h 0m 16s	404 ppm			
Aug 26 2007 9:08 am	0d 0h 0m 26s	427 ppm			
Aug 2 2007 5:15 pm	0d 0h 0m 12s	366 ppm			
Jul 27 2007 10:17 am	0d 0h 0m 20s	427 ppm			
Jul 19 2007 4:41 pm	0d 0h 0m 22s	452 ppm			
Jun 23 2007 6:33 pm	0d 0h 0m 24s	452 ppm			
Jun 14 2007 5:05 pm	0d 0h 0m 20s	384 ppm			
Jun 14 2007 8:02 am	0d 0h 0m 12s	295 ppm			

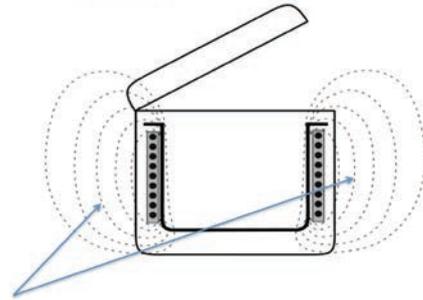
後の聞き取り調査から…

IH炊飯器を扱った時間とAHREの時間が一致していたことが判明

図 13

## IH炊飯ジャーの基本構造

Nagatomo T, Abe H, et al. Int. Heart J 50: 133-137, 2009



コイルの外側の磁力線は遮断されていない

図 14

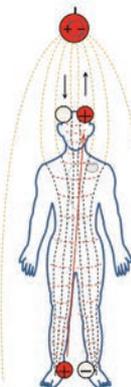
＝「変動磁界」の実例＝  
職場で注意を要する装置



- これらの工業用機器は、強力な磁力線を発生する。デバイス使用者は近寄らないこと。

図 15

## (3) 高電圧交流電界



- 電界強度が変動しない直流電界は影響しない
- 人体が高電圧交流電界に曝されると、体内の荷電粒子(電子/イオン等)が振動し、体内に電流が流れる。  
⇒ 伝導電流と等価

- 電界強度: 5kV/m → 体内電流: 50 $\mu$ A

Butrous, G S et al: J. Roy. Soc. Med. 75:327-331, 1982

図 16

ということで夜中の3時が1回だけある。それ以外は朝と夕方に集中しているということで、8月26日の夜中にどうしていたかということをお患者さんに聞いたら、このときはちょうど夜中に起きておなかがすいたのでご飯を食べていたということが判明し、IH炊飯ジャーを扱っているということが分かったわけです。こういう症例がときどきありますが、本症で記録されたイベント、心内心電図記録から心房性不整脈ではなくて、外部ノイズを感知していた。そのときにはIH炊飯ジャーを使っている時間が一致したということで、これは一種の電磁干渉であるということで、それによる影響でモードスイッチがかかっていたということが分かりましたので、ノイズを感知しないように心房感度の設定を変更することによってそれ以降は予防ができた。こういう例が実際に臨床では観察されます。

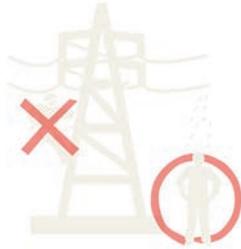
IH炊飯ジャーですが、これは保温のときにも電磁波は常に出ていまして、これは断面積ですが、中だけではなくて、外に磁力線が出てくるわけです(図14)。保温のときは弱いのですが、炊飯のときと、それから途中でご飯をつぐためにふた

を開けますと、保温のために非常に濃い磁力線が発生してしまいます。このときにふたを開けるとペーシングに影響を受ける、ノイズが入ってくるという形になります。この患者さんは心房だったわけですが、これが心室で起きれば、心室のペーシングが抑制されるということで、非常に危険になることになります。変動磁界の代表的な例としてご紹介させていただきました。

それ以外にいろいろな職場で注意を要するものがあります(図15)。特に溶接機です。ここに書いてあるとおりでございまして、いろいろな溶接機がありますが、これも変動磁界を来す。したがってデバイス患者さんには、こういう職場で働くことは避けたほうがいいという忠告が必要だろうと思います。溶解炉でも発生します。

それから三つ目の進入経路です(図16)。「高電圧交流電界」これはこのシェーマのとおりでありまして、機序としては伝導電流と一緒になんです。例えばこういう高電圧送電線ですね。こういうものは下にいると、高電圧交流電界の影響を受けることになる可能性があります。ただ、現実問題として高電圧送電線というのは、場所によって

＝「高電圧交流電界」の実例＝  
高電圧送電線



- 経済産業省令「電気設備に関する技術基準」第112条(1976)
  - ◆ 人が容易に立ち入る場所の地上1mで、3kV/m以下とする。
- ペースメーカーが感じ始めるレベルは 5kV/m。
- 市街地で問題になることはない。

図 17

＝「高電圧交流電界」の実例＝  
その他の高電圧源

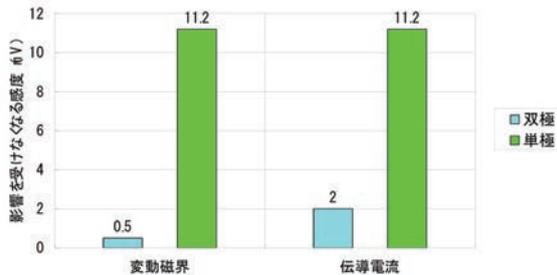
- 電位治療器(交流)
  - 100 $\mu$ A以上の体内電流
  - 使用禁止
- 電車の架線
  - 直流: 1.5kV
  - 交流: 20kV(一部)
- 新幹線の架線(交流)
  - 交流25kV、地上5m
  - フェンスの外、踏切等は問題なし
  - 車両基地の架線の下は進入禁止



電位治療器: 5k~30kV  
電位療法布団: 5kV  
新幹線架線: 25kV(在来線区間は20kV)

図 18

単極/双極による電磁障害の相違



- 双極電極は単極電極に比べ、1/6~1/20に影響が小さくなる。
- ICDは全て双極電極であるが、感度が10倍程度高い。
- EMIへの耐性はペースメーカー、ICDともにほぼ同じ。

図 19

総務省:「電波の医療機器等への影響に関する調査研究」  
EAS(電子商品監視装置)



- 平成14~15年
  - ペースメーカー /ICD
  - EAS(全方式)
- 最大影響距離
  - 280cm
- リセットを生じたペースメーカー
  - 3機種(最大影響距離25cm)
- 不要ショックを発生したICD
  - 5機種(最大距離42.5cm:対峙状態で充電時間を越えて留まった場合)
  - 正面を向いた状態では、ゲートから20cm以上離れば、不要ショックは発生しない。

図 20

いろいろ市内を通っていることもあるわけですが、国の基準で一応地上 1m で 3kV/m 以下にするという基準がありますので、この基準を満たしているところでは影響を受けないようになっています。したがって電線が通っている下であっても、家が仮にあったとしても、当然屋根もありますし、壁もありますので、何もなくても 1m で 3kV 以下と決められていますので、デバイスが感じるのは 5kV 以上ですので、通常は影響がないと思います。影響が起こりうるところには必ず立ち入り禁止の表示(図 17)がしてあります。

高電圧交流電界の身近な例といたしまして電位治療器があります(図 18)。これは使ってはいけません。それから新幹線の架線、交流が流れている架線、これは下に写真が載っていますが、線路は踏切を渡ることは可能なんです、車両基地みたいに何本も非常に高い交流が流れているところでは影響を受けるので、こういうところでは仕事ができないこともあります。

こういう電磁干渉に関して、デバイスにおける 3 つの進入経路があるのですが、実はこういう調査の多くは単極で、unipolar で調査がされていま

す。unipolar のほうが影響を受けやすいということもあって、基準をつくるためには一番受けやすい状況での調査がなされています。しかし現実的には、先ほど野呂先生がお話になったように、ほとんど使われているデバイス患者さんは双極電極でありますので、例えば変動磁界であれば、青が双極、緑が単極ですが、双極電極を使うと単極の 20 分の 1 ぐらいの影響になる(図 19)。それから伝導電流であれば、5 分の 1 ぐらいになるということが分かっていますので、実際的にはこれぐらいの通常の方の双極電極を使った患者さんの場合には 5 倍~20 倍ぐらいの余裕はおそらくあるだろうと考えています。

ほかに日常的に問題になるのは、こういう EAS という電子商品監視装置、盗難防止装置です(図 20)。こういうものはデバイスに影響を与えることが分かっています。図書館の入り口によく設置してあります。それから PC とか電気販売店にもありますし、レンタル店にも置いてあります。こういうものは周りに一種の変動磁界が生じているわけで、ここを通過することは非常に危険性を伴うこととなります。

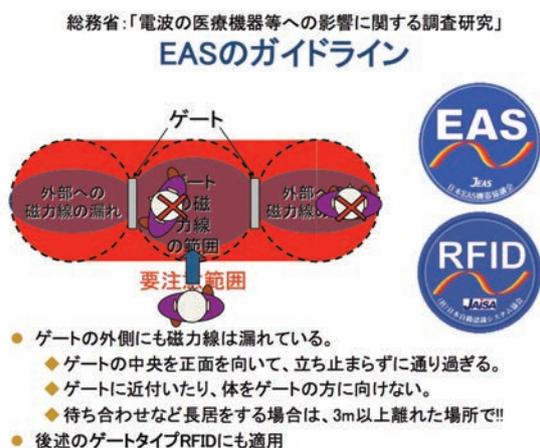


図 21

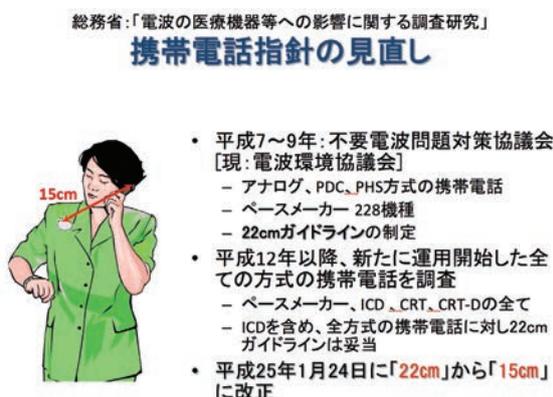


図 22

### 携帯電話端末の電波が植込み型医療機器へ及ぼす影響を防止するための改正指針(総務省)

**ア 植込み型医療機器の装着者**は、携帯電話端末の使用及び携行に当たっては、植込み型医療機器の電磁耐性(EMC)に関する国際規格(ISO14117等)を踏まえ、携帯電話端末を植込み型医療機器の装着部位から**15cm程度以上離すこと**。

**イ 携帯電話端末の所持者**は、植込み型医療機器の装着者と近接した状態となる可能性がある場所では、携帯電話端末と植込み型医療機器の装着部位との距離が**15cm程度以下にならないよう注意を払うこと**。なお、身動きが自由に取れない状況下等、15cm程度の離隔距離が確保できないおそれがある場合には、事前に携帯電話端末が電波を放射しない状態に切り替えるなどの対処をすることが望ましい。

図 23

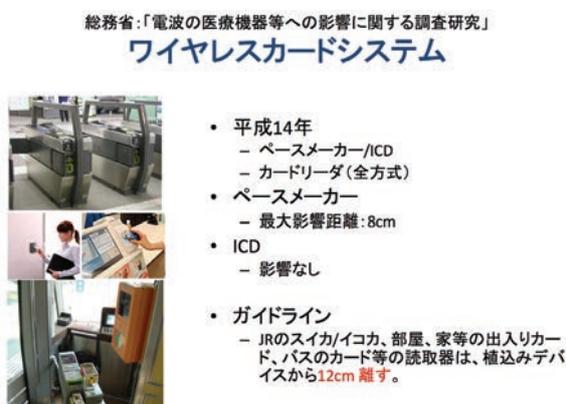


図 24

上から見た図ですが(図21)、ゲートが二つあって、人が通っていくわけですが、磁力線の範囲というのはこの間だけでなく、外側にもあることを知っておく必要があります。入り口にこういう装置がつけてありますと、入り口は待ち合わせの場所で立って待つこともありますので、非常に危険であると思います。ただ、ここを通過すること自体は瞬間的でありますので、それほど臨床的な問題にならないのですが、その中で立ち止まったりすると影響を受けるといことが言われていますので、これも患者さんに指導をしておく必要があります。

それから携帯電話ですが(図22)、これも今年、基準が変わりました。従来、22cm 離すようにということで指導をしていたわけですが、今年の1月から22cmが15cmに短縮になった。実はこれも15cm 離せば、絶対に大丈夫という数字でありますので、3cm ぐらい、ほとんど密着しない限りは大丈夫というふうに考えられます(図23)。

あとはワイヤレスカードシステム(図24)。

こういうものは実際的にはほとんど問題になることはないのですが、12cm 離すことが必要と考えられています。

それから無線LANに関しては(図25)、デバイスには全く影響しないということが分かっていますので安心して使えます。それからこういうゲートタイプ、それからハンディタイプ、据え置きタイプのRFID(図27、28)。実際に臨床的に問題になることはありませんが、密着しなければ、ほぼ大丈夫だろうと考えられます。

電波送信装置としてこれは無線ですね(図28)。アマチュア無線、トランシーバー、こういうアンテナ、マイクロ波ジヤテルミー、それからMRI。最初は条件付きで許可されたデバイス(ペースメーカー)が出てきましたが、一般的には従来のデバイスであれば、MRIは禁忌になっております。

一番ごく最近の問題として、電気自動車はかなり普及してきました(図29)。電気自動車には充電する必要があるわけですが、ここに書いてあるのは国内での三菱自動車、日産自動車、本田技研、トヨタ。Hondaはレンタルしかありません。2年間のレンタルで400万円だそうです。

総務省：「電波の医療機器等への影響に関する調査研究」

### 無線LAN



- 平成15年
  - ペースメーカー/ICD
  - 無線LAN(全方式)
  - アクセスポイント/クライアント両者を含む
- ペースメーカー、ICDともに、影響は認められなかった。

図 25

総務省：「電波の医療機器等への影響に関する調査研究」

### RFID



ゲートタイプ



ハンディタイプ



据置きタイプ

- 平成15～16年度
  - ペースメーカー/ICD 7機種
  - RFID機器：ゲートタイプ、ハンディタイプ、据置きタイプ
- 最大影響距離
  - ゲートタイプ：50cm、ICDでは密着状態で不要ショック発生の可能性あり。
  - ハンディタイプ：15cm、ICDは1cm以内の距離で不要ショック発生の可能性あり。
  - 据置きタイプ：14cm、ICDは6cm以内の距離で不要ショック発生の可能性あり。
- ゲートタイプ以外は、
  - 右のステッカーが貼付される。
  - 22cm以内の距離に近づけない。



図 26

総務省：「電波の医療機器等への影響に関する調査研究」

### 新たなRFIDの影響

- 新たな干渉源
  - 据置きタイプRFID
  - 高出力型950MHz帯パッシブタグシステム
  - 100cmガイドライン



図 27

### その他の電波送信装置

- シチズンバンド、アマチュア無線等のトランシーバ(アンテナが問題)
- アマチュア無線、漁業無線等のアンテナ(送信中)
- マイクロ波ジアテルミー、高周波ハイパーサーミア(禁忌：EMI以外の影響あり)
- MRI(禁忌：EMI以外の影響あり)



図 28

### 電気自動車 (EV) と充電器

	I-MEV		MNCAB-MEV		LEAF	FIT EV	PRIUS PHV	
	G	M	CD 16kWh	CD 10.5kWh				
一充電走行距離	180km	120km	150km	100km	200km	225km	26.4km (EV)	
充電時間	200Vコンセント	7時間フル充電	4, 5時間フル充電	7時間フル充電	4, 5時間フル充電	8時間フル充電	6時間フル充電	1, 5時間フル充電
	100Vコンセント	21時間フル充電	14時間フル充電	21時間フル充電	14時間フル充電	28時間フル充電	23時間フル充電	3時間フル充電
	3相200V 50kW急速充電	30分 80%充電	15分 80%充電	35分 80%充電	15分 80%充電	30分 80%充電	20分 80%充電	済別添
電池	種類	リチウムイオン電池	リチウムイオン電池	リチウムイオン電池	リチウムイオン電池	リチウムイオン電池	リチウムイオン電池	
	容量	16kWh	10, 5kWh	16kWh	10, 5kWh	24kWh	20kWh	4, 4kWh
モーター	最高出力	47kW	30kW	30kW	30kW	80kW	92kW	60kW
	価格	380万円～	260万円～	295万円～	240万円～	376万円～	400万円/2年	320万円～

EVの充電器には、「普通充電器」と「急速充電器」の2種類がある。「急速充電器」が危険！

図 29

### EV用の充電器の種類と外観

A 充電スタンドのポール型普通充電器

B 急速充電器



普通充電器  
・10-20km走行可能/1時間充電  
・自宅や事務所などに設置



急速充電器  
・40km走行可能/5分間充電  
・サービスエリア、ガソリンスタンド、公共の駐車場、コンビニにも設置

図 30

これは充電が必要ですが、普通充電器と急速充電器があります(図 30)。急速充電器は非常に危険であるということが報告されて、厚生労働省からも各医療機関に通知が行われた次第です。左が普通充電器、これは1時間充電するとだいたい10km から 20km ぐらい走行可能ぐらいの充電で

す。これは通常、自宅とか事務所に設置することが多い。急速充電器は5分間充電しますと約40km走行することが可能です。したがって急速充電器は高速道路のサービスエリア、それからガソリンスタンド、公共の駐車場。最近ではコンビニにも設置されていることが分かりました。ある地区で

**電気自動車の充電器の電磁波による植込みデバイス患者への影響と注意事項** (厚労省2013年3月19日)

- (1) 電気自動車の「急速充電器」は使用しないこと。
- (2) 「急速充電器」を設置している場所には、可能な限り近づかないこと。  
なお、不用意に近づいた場合には、立ち止まらず速やかに離れること。
- (3) 電気自動車の普通充電器を使用する場合、充電中は充電スタンドや充電ケーブルに密着するような姿勢はとらないこと。

対象者は、電気自動車の乗車に関わるペースメーカーおよび両室ペースング(除細動機能なし)患者である。

図 31

**「電気自動車充電器による心臓植込みデバイス患者の電磁干渉に関する注意事項」**

平成25年5月30日

**日本不整脈学会ホームページで注意喚起**  
(デバイス関連社会問題対策委員会)

【対象】 全ての心臓植込み型電気的デバイス装着患者

【注意喚起内容】 電気自動車充電器の安全使用

【関連通達】 薬食安発 0319 第3号 薬食機発 0319 第1号  
平成 25 年 3 月 19 日「電気自動車の充電器の電磁波による植込み型心臓ペースメーカー等への影響に係る使用上の注意の改訂について」

図 32

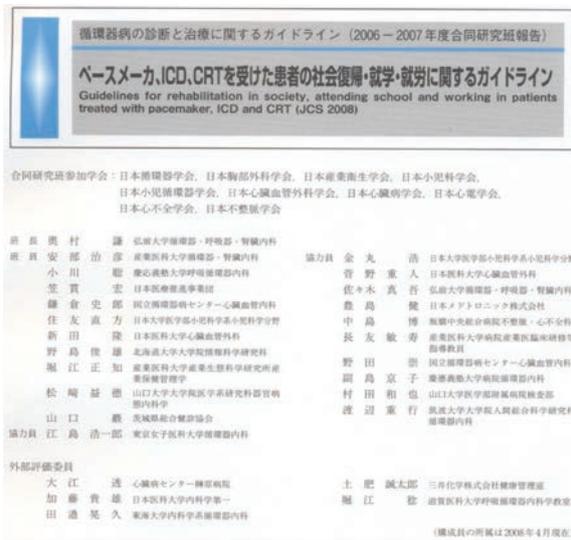


図 33

**電磁障害ガイドラインの意味**  
= 駅のホームの黄色い線と同じ =



- ・ 選べる範囲で最も影響を受けやすい状態で試験が行われている。
- ・ 30秒間に1拍でも影響が見られれば影響ありと判断(すぐに影響が現れるものではない)。
- ・ 一番遠くまで影響を受けた事例に、2倍のマージンを付加。
- ・ ガイドラインを守れば絶対に影響を受けない。
- ・ ガイドラインを守らないと、すぐに影響が出るというものではない。

図 34

は病院にも設置されています。急速充電器はデバイス患者さんには非常に危険でありまして、ということで厚生労働省から今年の3月に植込みデバイス患者への影響の注意事項ということで、こういうお達しがあったんです。電気自動車の急速充電器は使用しない。急速充電器を設置している場所には可能な限り近づかない。普通充電器であってもケーブルに密着しない。

こういう注意事項を指導してくださいという通知が厚労省から出たわけですが(図31)、つい1週間ほど前、5月30日付で日本不整脈学会のほうでも、すべての会員の医師に対して注意喚起を行いました(図32)。その内容は厚生労働省と若干異なっていて、厚生労働省はペースメーカー患者さんだけなんです、不整脈学会で注意喚起を行ったものは、すべての心臓植込み型デバイス患者さん、ICDも含むという形になっています。患者さん自身も、まだ知っておりませんし、家族も知らないし、乗る、乗らないにかかわらずコンビニなんかは通常、普通は誰でも行くところ

です、これは早めに周知徹底する必要があるということで、学会のホームページで注意喚起をした次第です。

これは古くなりましたが(図33)、今年、日本循環器学会よりガイドラインの改訂版が出ます。「ペースメーカー、ICD、CRTを受けた患者の就学・就労に関するガイドライン」ですが、これに電磁干渉のこと、それから電気自動車のこともすべて詳しく書いてありますので、今年の11月に改訂版が出るとお思いますので、ぜひ読んでいただきたいとお思います。

いろいろな基準がありますが、その基準といえますのは、あくまでも安全域を十分に取った基準でありまして、その中に入ればすぐ危険というわけではないということでございます(図34)。生体内植込みデバイス患者と電磁干渉は、デバイス治療の光と影の部分でいいますと影に当たる部分ですが、国内で唯一の電磁干渉に関する教科書(図35)が出ておりますので、もしご興味がおありの先生がいらっしゃったらご一読いただ

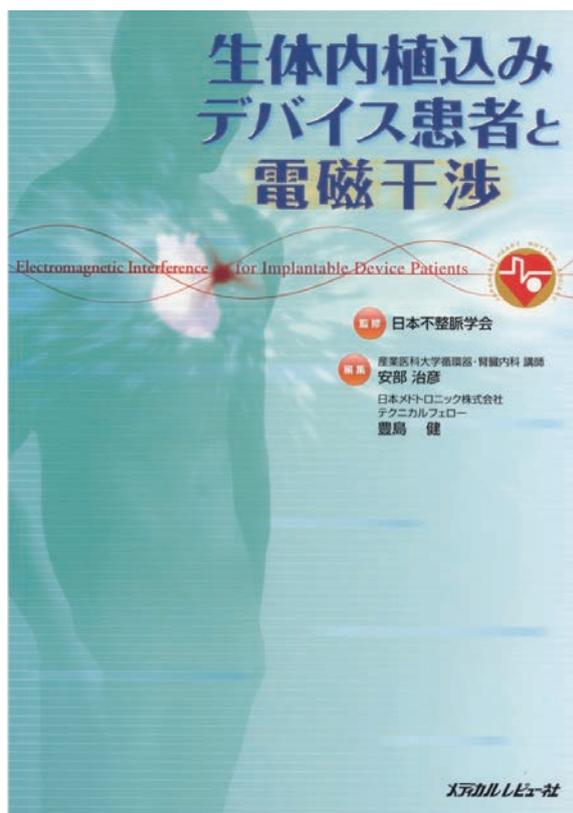


図 35

ければと思います。以上です。どうもご清聴ありがとうございました（拍手）。

**座長** 安部先生、ありがとうございました。何か会場から質問はありますでしょうか。どうぞ。

**田中** 草津総合病院麻酔科の田中です。どうもありがとうございました。言葉だけのことなんです、変動磁場という言葉がそこにあったわけなんです、あれは高周波の磁場を意味するんですか。IH ヒーターとか、そういうことを言うと高周波ですか。

**安部** 高周波ではない、磁界域、磁力線です。

**田中** 磁力線ですよ。そうしたら、今度は最後に自動車の充電器があったんですが、あれは直流充電。

**安部** 交流です。

**田中** 交流充電。そのときの周波数はどれぐらいになるんですか。

**安部** 周波数は詳しくは覚えていないんですが、相当高かったと思います。

**田中** 本当ですか。

**安部** だと思いますが。

**田中** 効率がものすごく悪くなりますよ。そんなことをすると。

**安部** 詳しくは分かりません。

**田中** そうすると、あれは静磁場ではなくて交流だろうと。だから変動磁場という範疇に入るわけですね。

**安部** そうです。

**田中** そういう認識でよろしいんですか。

**安部** それでいいと思います。

**田中** どうもありがとうございました。

**座長** そのほかに何かございますか。先生、僕もIH 炊飯器のことを詳しく聞いていて、あっ、そうなんだと聞いていたんですが、独り暮らしの人で自分でやっているときは遠くからこうやるしかないんですね。先生はどうやって指導しているんですか。

**安部** 1人でIHを使う人は、いったん電源のスイッチをオフにしてふたを開ければ問題ないです。

**座長** ああ、そうですか。そのときだけ抜けばいいということですか。ああ、分かりました。それ以外に何かございますでしょうか。よろしいですか。それでは先生、ありがとうございました。

## 特集

「循環器疾患に対するデバイス治療—管理のポイントと今後の展望—」

## 3. デバイスのトラブルシューティング

須賀 幾\*

**座長** 引き続きまして、次の演題にいきたいと思います。次はシンポジウム第3席ですが、「デバイスのトラブルシューティング」ということで、自治医科大学附属さいたま医療センター循環器科の須賀先生、よろしくお願いします。

**須賀** よろしく申し上げます。「デバイスのトラブルシューティング」ということでテーマをいただいたんですが、トラブルシューティングに関していろいろなことが含まれてしまうんですね。周術期に関しては最初に野呂先生からお話がありました。私からは主に術後のことに関して身体的なトラブルとデバイス自体の作動のトラブルに関してお話をしていきたいんですが、身体的なトラブルは直接、デバイス患者の診療に携わっている方の主にマネジメントをする問題ですので、さらっとご紹介して、なるべくこちらの作動自体のトラブルに時間をかけていきたいと思っています。

最初にご紹介する身体的なトラブルですが(図1)、ディスロジという問題があるんですね。ペースメーカーリードというのは心筋に固定されて、心筋に対して電気刺激を送るわけですが、固定メカニズムに active fixation lead と言われる、ちょうどワインのコルク抜きのようなものが出てきて心筋にねじ込まれる。こういうタイプの固定メカニズムと、それからもう一つ、船の錨のよう

なタインというんですが、こういうものを心筋の横のこぼこに引っ掛けてきて、ちょうど船の錨のように固定してくる passive fixation lead と2種類があるんですね。通常、screw-in lead というアクティブに固定するメカニズムのほうがリードのディスロジ、つまり脱落が起きにくいと考えられるわけです。

私が5年前に自治医大さいたま医療センターといういまの施設に移ってから、1年半から2年ぐらいの間の新規のペースメーカー植込み患者さん197例の1カ月以内の再手術症例を調べてみたんですが(図2)、そうすると、何と197例中5.6%、11例もいたんですね。かなり多いなと思ったんですが、そのうちの10例はリードのディスロジ、すなわち脱落によるもので、残り1例が穿孔による再手術ということでした。

再手術の発生要因は何なのかということを検討してみたんですが(図3)、私の施設では全例 Active Fixation というリードを使っていますが、それでもディスロジは起きてしまうので、ディスロジを起こしていない人、再手術を必要としていない人に比べて再手術をした人たちは通常の間所ではなくて、心房中隔や心室中隔にリードを留置している人がやや多いような傾向があったんですが、数が少ないので統計学的に有意差はついていない。そういうことでした。

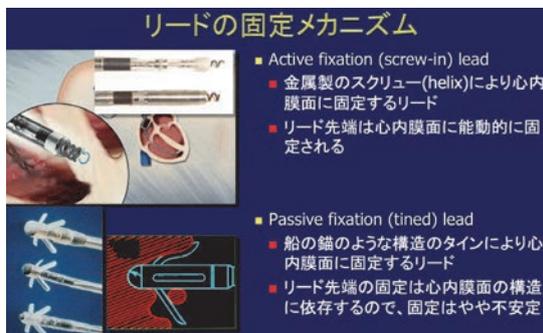


図1

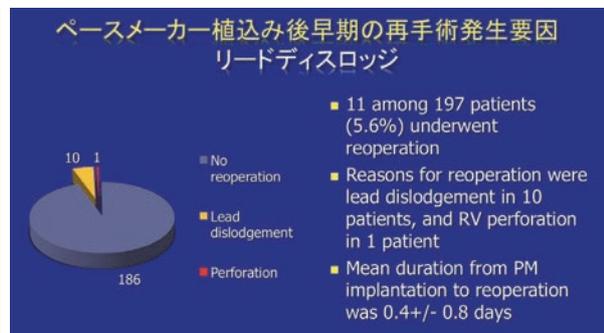


図2

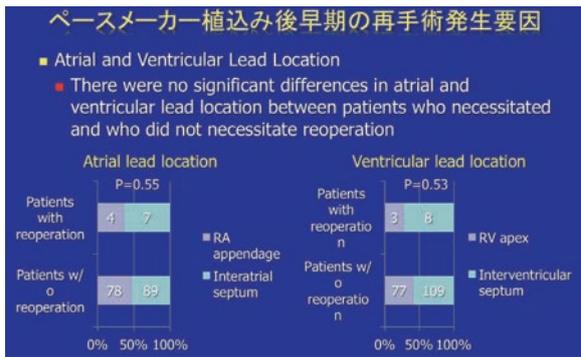


図3

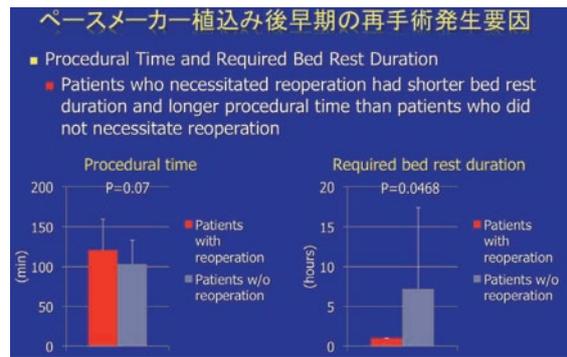


図4

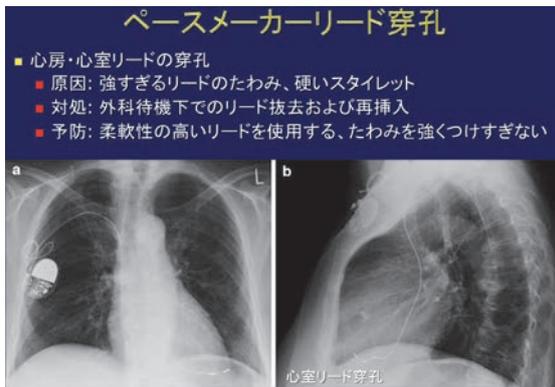


図5



図7

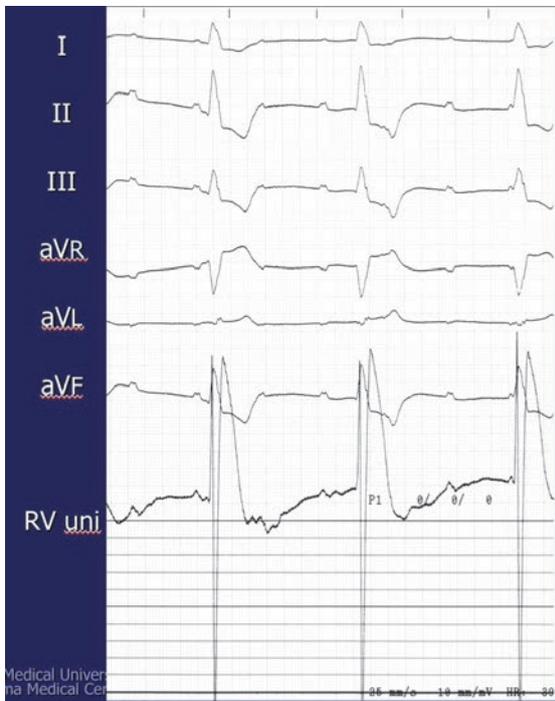


図6

ただ手術手技時間に関してみると(図4)、再手術を必要とした人のほうが長い傾向があって、それが圧倒的に違ったのは、術後の安静時間が再手術をした人たちでは短いということだったん

です。そうするとリードのディスロジ、脱落の原因は先端の固定不良が原因であるわけですが、それは十分な余裕を持って、たわみをつけて入れられていないとか、あるいは未熟な術者がやっているとか、術後の安静時間がいくら active fixation leadであっても短すぎるとやっぱり駄目なんだろうということが分かります。これの対処としては再手術しかないんです。

次に穿孔とか、あるいは特殊な身体的なトラブルに関してお話をしていきたいんですが、ペースメーカーのリードの穿孔に対しては、心筋から飛び出してリードが見えている(図5)。こういう状態ですね。これは主に手術手技による問題があるんですが、たわみをつけすぎないとか、柔らかいリードを使うとか、術後に何らかのマネジメントができる問題ではないわけです。

術中に何に気を付けたらいいかというと、一番いいのは、リードの先端電極の単極電位を記録するといいですね(図6)。単極電位を記録して、ST部分がこういうふうにならして、障害電位が記録されている(図7)。こういう場合には十分な先端の接触圧が得られているということになりますし、それから単極電位でR波が減高してきて、SRが深く、Tがインバートしている。こういう波形が得られた場合には、これは心外膜側に突出している可能性があるということを考えなければいけないわけです。こういう波形が出てい



図8



図9

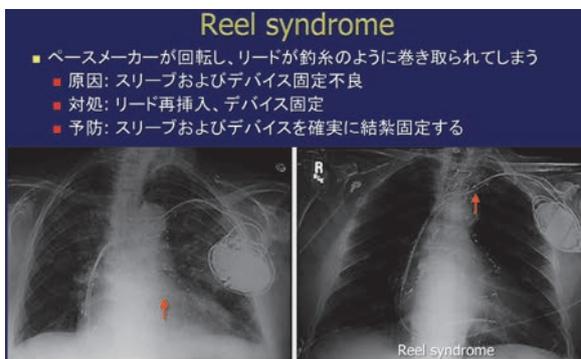


図10



図11

たら、その場所で固定するのは駄目で、少しギブアップしてやって、きちんと障害電位が記録されるような場所でリードを固定することによって穿孔や脱落を防ぐことになろうかと思えます。

これは特殊なペースメーカーの術後のトラブルなのですが(図8)、Twiddler syndrome といまして、ペースメーカーの縦方向に回転してしまうんですね。縦軸を軸としてぐるぐる回転してしまっていて、リードのねじれが生じて断線を起こしたりしてくるというのですが、これはペースメーカーのポケットが大きすぎる症例で、上肢の運動などに伴ってこういう回転運動が起きてきて、ねじれてしまうということがあります。これも術後に対処できることは再手術をして、ねじれを解除するぐらいしかないんですね。手術中にデバイスの大きさに合った適切なポケットをつくるとか、きちんとデバイスを固定するとか、そういうことしか予防はないわけです。

あと反対に Reverse Twiddler syndrome といつて(図9)、リードがどんどん心内腔に送り込まれてしまっていて、ものすごいたわみがついてしまっていて、例えば穿孔の原因になったとするようなこういうトラブルです。これはリードを固定するスリーブがついていて、リードに直接結紮すると、リードが断線などを起こしますので、こういうふうにスリーブがついていて、これを大胸筋

膜とか大胸筋に結紮して固定してくるわけですが、この固定が不十分だとこれが起こってしまうので適切に固定していく。これも術中の対処ということになります。

それからカウンター合併症はいろいろあって(図10)、これは Reel syndrome というんですが、見にくいかもしれませんが。CRPの症例ですが、左室のリードがペースメーカーがちょうどぐるぐる回転する釣りのリールのようになって、リードを巻き取ってしまっていて、先端がここだったのが術後にここまで巻き取られてしまっていて、心臓などから抜けてきてしまったという合併症ですね。これはデバイスの固定の結紮が不十分な場合、ぐるぐる回転してしまうので、これは横方向に回転するわけですが、これもきちんとデバイスを術中に結紮固定してくるという方法しかないわけです。

あと感染のお話が野呂先生からも出ました。通常われわれが見るペースメーカー感染というのは、ポケット感染、創部が腫れてきて、傷はまだ開いていなくて、こういう人を見ることが多いわけですが(図11)、これが進んでくると傷が開いてしまったり、あるいは皮膚の薄い方ですと、皮膚の圧迫壊死を起こして、ここから感染が生じたり、感染が進んでくると瘻孔を形成したりとか、あるいは一部露出したペースメーカーを、特に認知症の

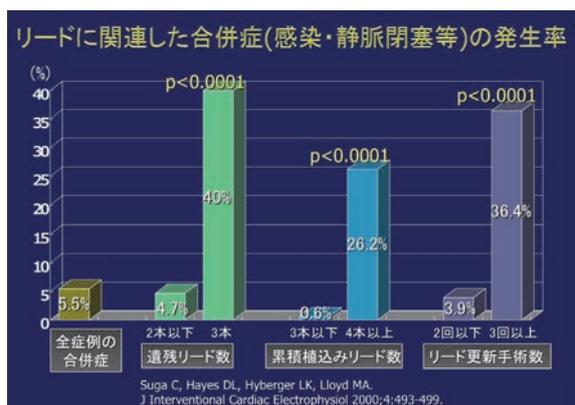


図12

### ペースメーカー感染

- 感染予防の工夫
  - 手術時
    - 術前の抗生剤静脈投与
    - 十分な消毒、フィルム貼付により皮膚露出を最少化...
    - 出血を少なくするよう、手技を心がける
    - エピネフリン加リドカイン
    - 電気メスの使用
    - 正確な手技による手術時間の短縮
    - 創部を被覆する
    - 皮膚圧迫壊死の防止
    - 大胸筋膜下、大胸筋下にポケット作成

図13

### ペースメーカー感染

- 感染が判明したときの処置
  - 局所所見のみ
    - ガイドライン上は、リードを含めたクラスIの全抜去適応
    - 抗生剤全身投与
    - 創部離開があれば洗浄
      - 抗生剤の持続還流によるペースメーカーポケット感染治療の報告あり
    - ペースメーカー本体が露出していたら、保存的治療はきわめて困難
      - ペースメーカー摘出、デブリドマンを行う
  - 白血球増多、CRP上昇
    - リード感染を考慮、敗血症の危険

図14



図15

ある患者さんなどでは、自分で取り出してしまうということもまれに見るペースメーカー感染症例です。

これは感染ばかりではなくて静脈トラブルの症例を含んでいますが(図12)、やっぱりペースメーカーの手術回数が増えると、格段に感染をはじめとする合併症発生率が増えてしまうんですね。だからペースメーカー感染、ペースメーカーの交換症例では、要するに手術回数が多い症例でしばしば感染を経験しますが、交換だから、簡単だからという理由で未熟な術者に任せたりするのは、感染を助長してしまうという大きな要因になっていると思います。

あとは野呂先生のほうから術前の抗生剤の投与が必要であるというお話がありましたし、それから確実な手術を心掛けたら、そういう術中の注意が必要だということになってまいります(図13)。感染の場合(図14)、普通ですと抗生剤を長期にわたって投与して様子を見て、保存的治療をしたり、創部を洗浄したりということをするんですが、実際はアメリカのエキスパートコンセンサスというガイドラインのようなものでは、リードを含めた全システムの抜去を行うべきだと推奨しているんですね。ところがペースメーカー

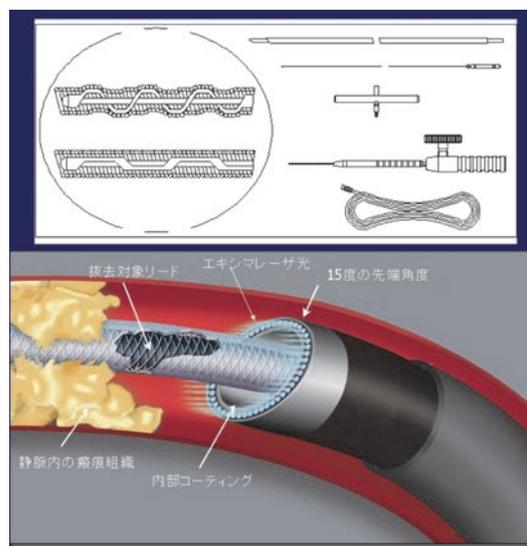


図16

ードが植え込まれて長年経過すると、心内膜炎や血管炎、こういうふうな線維性の結合組織で覆われた強固な癒着を起こしてきます(図15)。これを抜去するのは実は容易ではないわけですね。そのために最近ではこういうエキシマレーザーを照射するような手術ですとか(図16)、レー



図17

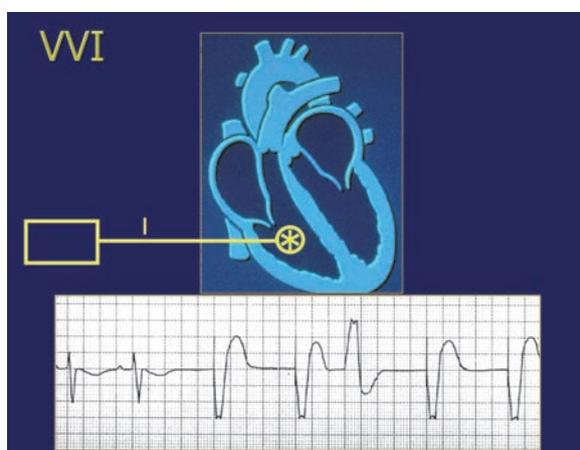


図19

ザーで結合組織を剥離するわけですね。あるいは動画が動きませんが、電気メスのような高周波を使った施術などで癒着の剥離を行っていくようなことをします(図17)。感染はできれば、もしポケット感染であっても、なるべくシステム抜去、全抜去をしてしまうのがいまどどん推奨されている治療ではあるわけですが(図18)、癒着などがあって、どうしてもなかなか簡単にいかない場合がある。だから感染をなるべく起こさないような手技を心掛けていく術中の注意が一番大事だということになっています。

この後でデバイス作動のトラブルのことに關して時間をかけてご説明していきたいんですが、これはどういうことかという、ペーシングを行っているのに心臓がそれに対して反応しない。あるいはペーシング自体が抜けてしまう。あるいは不要なペーシング刺激が出てしまう。それから本来は一定である pacing interval やレートが設定と異なるような作動をしてしまう。それから特殊なペースメーカー作動の問題、そういったお話をしていきたいと思います。

一番基本的なごく簡単な VVI というペースメーカーを例にとってご説明をしたいんですが(図

## HRSエキスパートコンセンサス 2009年

■ 感染に対するCIED (cardiac implantable electronic device) 抜去の適応

- Class I: CIEDシステムの完全抜去が必要
  - CIEDシステム感染: 感染性心内膜炎、敗血症
  - CIEDポケット感染: 感染性心内膜炎、敗血症の有無を問わない
  - 感染性心内膜炎: リードやデバイス病変の有無を問わない
  - 潜在的なグラム陽性球菌菌血症
- Class IIa: CIEDシステムの完全抜去が妥当
  - 持続的な潜在的グラム陽性球菌菌血症

Wilcock BL, et al. Heart Rhythm. 6: 1085-1104, 2009

図18

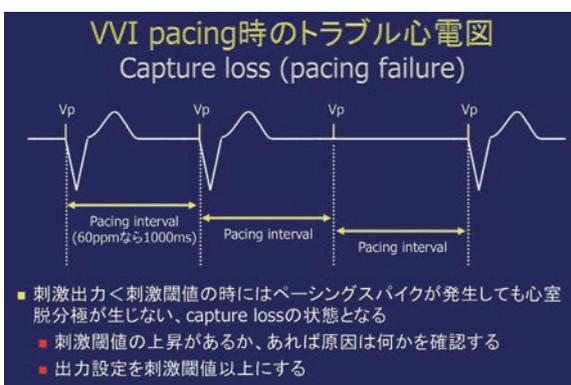


図20

19)、VVI というペースメーカーは心室だけにリードを挿入されているペースメーカーです。自己の心室波が出ているときはそれを感知してペースメーカーの作動抑制をして、自己の心室波が出なくなった一定のレートで心室にペーシング刺激を行うというのが VVI というペースメーカーです。それが capture loss、pacing failure などという言い方をしますが、ここでは心室ペーシング刺激が出ているのに QRS が出現していない。そういう状態になっています(図20)。

こういう状態、ペーシング刺激が出るのに、心筋が反応していないという状態を capture loss とか pacing failure というふうに表現しているわけです。これは何で生じてくるかという、当然、ペーシング刺激自体が出ていますから、この刺激の出力が、心筋が反応する刺激閾値を下回っている場合に生じてくるんですね。これは例えば不適切な出力設定がされているか、あるいは何らかの要因が起きて刺激閾値が出力以上に上昇してしまった。こういったときに生じてきます。それはこういう capture loss の心電図が見られたならば、その原因が何であるかというのを確認することが必要なんですね。原因が例えば可逆的なもので

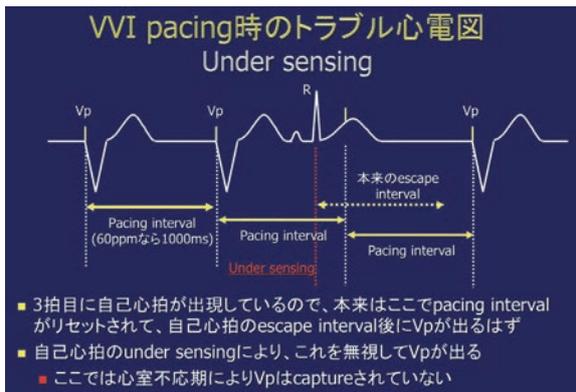


図 21

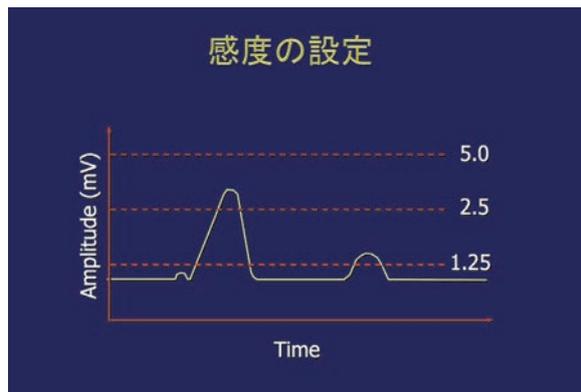


図 22

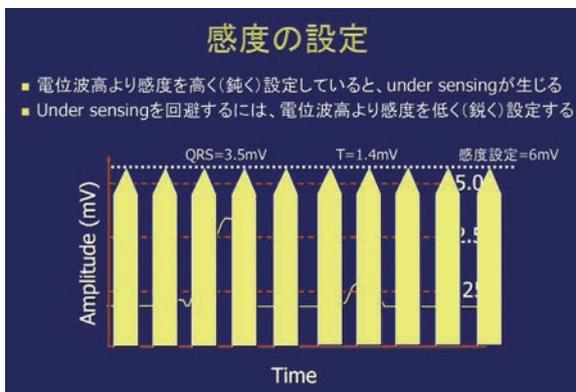


図 23

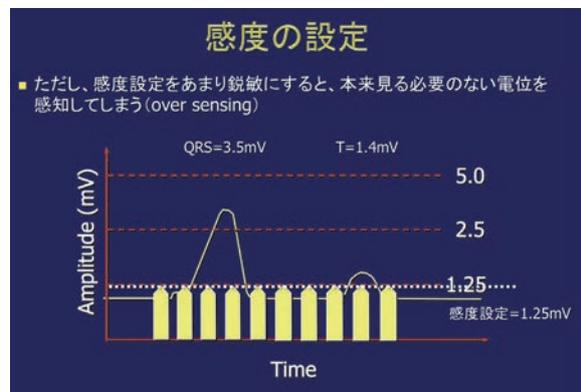


図 24

ある。例えば電解質異常とかそういうものであれば、原因を除去することで解決可能かもしれませんが、こういう波形が見られたら、まず速やかに出力設定を刺激閾値以上に設定し直すことは必要になってまいります。

それからもう一つのトラブルはアンダーセンシングですね(図 21)。先ほど、電磁干渉に関して安部先生からオーバーセンシングの話がありましたが、これはアンダーセンシングの心電図の模式図です。ペースメーカーは一定レートで心室をペーシングしている。ところがここで自己の QRS 波形が見られた。このように普通 VVI というペースメーカーは自己の心室波が感知されたら、刺激を抑制しなければいけませんから、基本ペーシングインターバルのところまでペーシングスパイクを出してはいけません。出してはいけなはずなのに、なぜかこの症例には QRS が出ているのにここでこれを無視してペーシングスパイクが出てしまう。

これはなぜなのかというと、このペースメーカーは QRS 波形に見られていないからですね。なぜ見られていないのかというと、それがアンダーセンシングのものだから。なぜアンダーセンシングが生じてくるのかというと、例えば心電図の波形を考えてみます(図 22)。ここで P 波が出てい

て、QRS が出ていて、P 波が出ている。ここでペースメーカーが例えば QRS の波高が 3.5mV しかないにもかかわらず、ペースメーカーが 6mV 以上の電位しか感知しませんよという設定にしたならば、ペースメーカーは 3.5mV の QRS を見ることはできませんから、それを無視して、ペーシング刺激を出してしまうわけですね。だからこれを回避するには実際に得られている電位波高よりも感度を鋭く設定する必要があるわけです(図 23)。ところが反対にあまりに鋭く設定しすぎると、今度は本来見てはいけないはずの T 波までも感知してしまうとか、ほかのノイズまでも感知してしまうとか、そういったことが生じてくるわけですね(図 24)。だから必要なものは見られるけれども、不必要なものは見ないという患者設定にしていく必要があるわけです。

それからいま最も医療で使われているペースメーカーは DDD ペースメーカーというモードです(図 25)。DDD ペースメーカーの基本作動というのは、一定のレートで信号をペーシングします。もちろん自己の P 波が設定ペーシングレートよりも早い場合は信号ペーシングは抑制されるわけです。それから心房刺激あるいは心房のセンシングから一定の時間でそのことを AV delay という言葉でいいますが、心室ペーシングを行います。

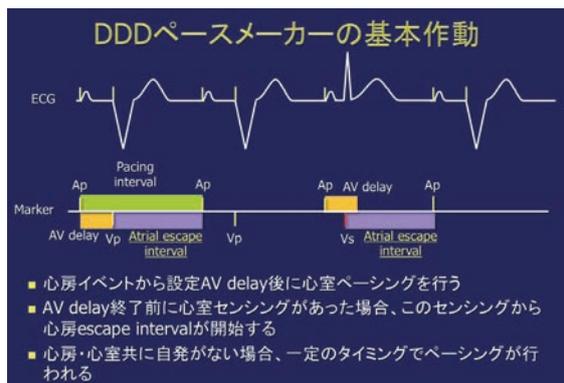


図25

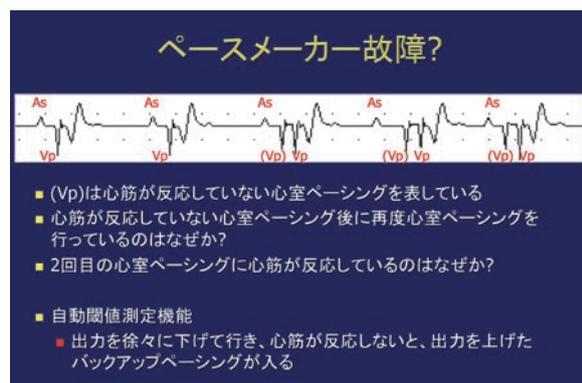


図26

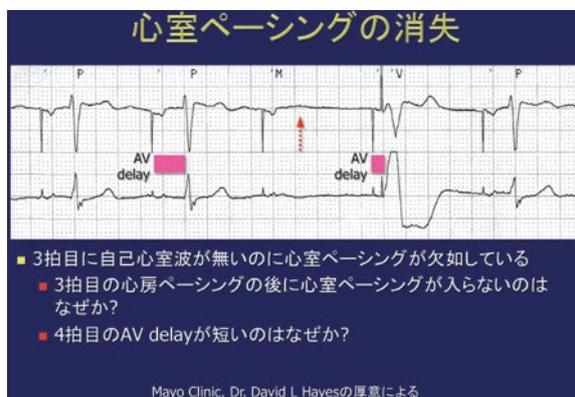


図27

設定 AV delay、AV delay というのは、ペースメーカーの設定 PQ 時間に相当しますが、AV delay の中で自己の QRS が見られる、こういう場合にはペースメーカー作動は抑制されて、心室はペーシング刺激が送られない。そういうふうな作動をしていくんですね。

このペースメーカーの設定 Pacing interval、緑で示した基本レートの interval ですとか、あるいは黄色、オレンジで示した AV delay とか、この数字が通常の場合は常に一定であるはずなんですね。これが極端に延びてしまったり、短くなってしまったりということは、それは本来、行われてはいけないわけです。

ところがこんな心電図を呈するのはあるんですね (図 26)。これは心房センシング、心室ペーシング、心房センシング、心室ペーシング。心房センシングで括弧に書かれているのは心室ペーシングですが、それに反応して QRS が出ていません。ところがこのあとにもう一回心室ペーシングが行われて、今度は QRS が出ていますね。ここが大事です。1 個目の心室ペーシングには心電図が反応しない。でも 2 個目になぜか心室ペーシングが行われて心電図が反応している。ここも同じです。なぜこういうことが起こるか。

これはペースメーカーの故障なのかというと、実はそうではなくて、これは自動刺激閾値の測定機

能が作動しているんですね。自動刺激閾値を測定する。そういうペースメーカーがいま増えていまして、最小限の必要な出力に設定することによって、極力、電池が長持ちするようにしよう。そういう機能があるんですが、それが作動してしまうとこういう波形が出てきて、これはペースメーカー故障なのではないかというのにさらになってくるわけです。だからこれは機能上はというか、心電図上はペースメーカーの作動異常なんですけど、実際のペースメーカー機能としては、それが異常な作動をしているわけではないわけですね。

最近のペースメーカー心電図トラブルの症例は、ペースメーカー自体はちゃんと分かっている、ちゃんとした作動をしているんだけど、医療従事者側がトラブル心電図と思って騒ぎになっていることが非常に多くなってきました。

それからこんなものもあるんですね (図 27)。心室ペーシングが消えてしまう。ここでは 1 拍目、2 拍目、このように心房ペーシングを行って、自己の QRS が出ています。3 拍目、心房ペーシングを行っていますが、その後で自己の QRS が出てきていません。なぜか。そのときの心室ペーシングが行われないという状態になっていますね。これは心房にしかリード線が入っていないペースメーカーかということとそんなことはなくて、ちゃんと心室にもリード線が入っているペースメーカーな

んですが、4 拍目、抜けた後の 4 拍目の心房ペーシングの後の心室ペーシングがちゃんと行われていますが、このインターバルは、ここのインターバルよりも極端に短いですね。本当であれば、ここで QRS が出てくるまでこのペースメーカは心室ペーシングをやっていませんから、ペースメーカの設定 delay、設定の PQ 間隔はもっともっと長いはずなんです。ところが抜けた後のこのタイミングでなぜか、ものすごく短いタイミングで心室ペーシングをしている。それから何よりもここで心室ペーシングがされているのに、その前では抜けてしまっている。これはなぜなのかということになってくるわけですが、これは実はいろいろな大きなスタディの経過から、心室ペーシングを多く入れることによって、例えば心房細動が増えたりとか、心不全の発症が増えたりとか、いろいろな弊害が起こってくるということが明らかになってきて、心室ペーシングをなるべく減らしてやろうというペースメーカ機能はいろいろな機械についていることになっているんです。そのことを Reverse Mode Switch といって、DDD のペースメーカから信号だけをペーシングする AAI のペースメーカの機能に通常の場合は戻して使ってやるというのがこの機能ですね。

いろいろな会社からこういう機能が出ています (図 28)。この機能の基本は、定期的にレートチェックをして、自己の房室伝導があるときに

は AAI にしてやるし、自己の房室伝導がないときには、そのまま心室ペーシングする DDD にしてやる。こういう機能ですね。

これは定期的に自己の房室伝導を調査するために心室ペーシング、抜いてやっても、房室伝導があるかどうかを見るということをするんですね (図 29)。このときに房室伝導があって、QRS がセンシングされれば、その後は AAI にモードを切り替えて、心室ペーシングをしないようになります。このときに QRS をセンシングができないと、そのままずっと心室のペーシングをする状態を保つわけですね。ところが極力、心室のペーシングをしないで済ませようという機能がこの機能のみそですから、1 回やそこら心室のレートが抜けてしまってもペーシングをしてくれないんですね。ただ 2 心拍以上連続で QRS が抜けてしまえばまずいということから、1 回目抜けると 2 回目に少し早いタイミングで心室をペーシングしようという働きが働いて、先ほどお示したのは実はそういう心電図だったんですね。

これは連続 4 心拍中 2 心拍で抜けてくると、いままで AAI だったのをまた心室をペーシングする DDD に戻してやる (図 30)。こういう作動をしてくるわけです。このペースメーカ心電図が非常に多く病棟で術後、問題なんです。術後の夜中に看護師さんが熱心に心電図モニターを見ていますから、ペースメーカ不全が起こっていますと



図 28

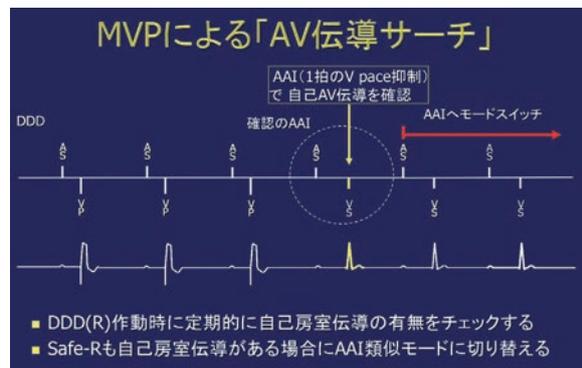


図 29

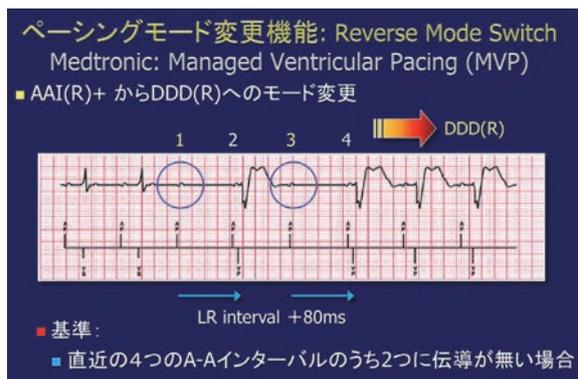


図 30

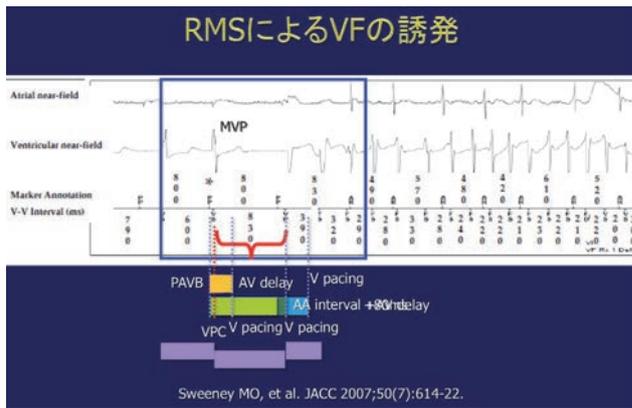


図31



図32

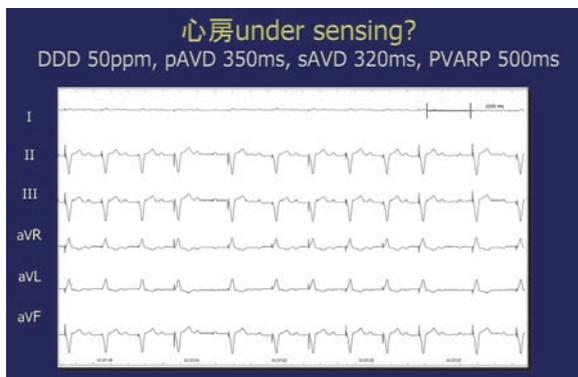


図33

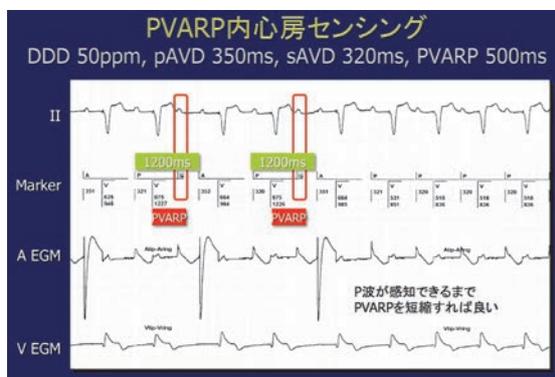


図34

ということで、当直医が呼ばれて、機械にあまり詳しくない当直医だと、これはペースメーカ異常だということになって大騒ぎになってしまうことはしばしば経験されます。

実はこれ、異常でも何でもなくて、当然このペースメーカは作動すべきものなんです。ただ、これを全症例に入れてしまえばいいかというところではなくて、これも詳細は省きますが、QRSの脱落ですとか、あるいは期外収縮の出現によっては、ちょうど3連期外刺激みたいなものを入れてVFを誘発してしまう(図31)。そういうことも実は起こったりしている。こういう報告があるんですね。だからやっぱり全例に対してこの機能を使うべきではなくて、ほとんどの場合は問題ないので、これは作動異常ではない。抜けることがあるペースメーカなんだということをスタッフに周知しておく必要がまずありますね。

それからもう一つは心室ペーシングが消えることによって問題があるような症例(図32)。例えば2度以上の房室ブロックがある症例とか、QTが延びている症例、電解質異常があるような症例ではこの機能は使わないことが望ましいわけです。

反対に、この心電図(図33)を見ていただくと、これは分かりにくい心電図なんです、これ

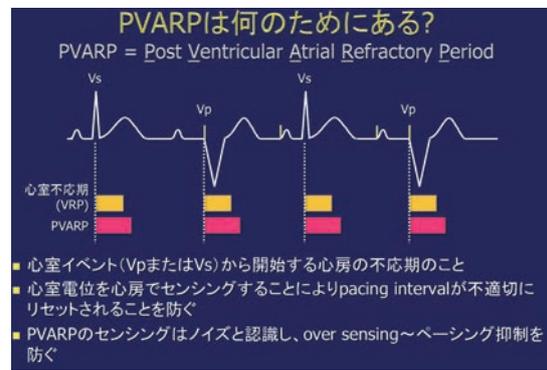


図35

を詳細に見ますと、1拍目、2拍目、これは心房ペーシングして、心室ペーシングしている。ここは心房ペーシングして心室ペーシングをしている。ところが、なぜか、心房、このPが無視されて、ここで心房ペーシングが作動をしているんですね。この赤で囲った二つのPは無視されて、その後で心房ペーシングが行われています(図34)。

なぜこんなことが起こってくるのか(図35)。それはPVARPという心房の不応期に出てしまっているからですね。心房の不応期に出てきているから、P波は無視されて、ペーシング刺激、信号を送ってしまっているんです。心房不応期が見ら

### PVARPのもう一つの大切な役割： 循環器専門医試験問題より

【問3】 DDD型ペースメーカー植込み患者の動作時の心電図(下図)である。正しいのはどれか。

- 1) pacemaker-mediated tachycardia (endless loop tachycardia) が疑われる。
- 2) 心室ペースングによる逆伝導がない症例にもみられる。
- 3) 対処としてペースメーカーの心房の不応期を延長させる。
- 4) 対処として postventricular atrial refractory period (PVARP) を延長させる。
- 5) AV delay を延長させると頻拍のレートが減少する。

a (1, 2, 3)    b (1, 2, 5)    c (1, 4, 5)    d (2, 3, 4)    e (3, 4, 5)

図36

### 心電図の解釈

- VPC 2連を契機に突然ペースングレートが上昇して動悸を自覚している
- QRSの前にあるP波の形が1拍目の洞調律のP波と異なっている
- ペースメーカーはこの形の異なるPに同期して心室をペースングしている

図37

### ペースメーカー作動の解釈

- VPC後に房室結節が不応期から脱している、逆行性室房伝導が生じる
- 逆行性伝導によるPを感知して、ペースメーカーは設定AV delay後に心室ペースングを行う
- 心室ペースング後に房室結節が不応期から脱している、逆行性Pが生じ、ペースメーカーは設定AV delay後に心室ペースングを行う
- これをPacemaker Mediated Tachycardia (PMT)という

図38

### PMTを回避するには...?

- 逆行性室房伝導がなければ、PMTの際の心室ペースングのトリガーとなる逆行性Pが生じないため、PMTは起きない
- 逆行性Pが生じて、ペースメーカーがこれに反応しなければPMTは生じない
- ペースメーカーの不応期(PVARP)に逆行性Pが隠ればPMTは生じない

図39

れないので、ここでペースングをしてしまう。だったら、このP波が見られるように心房の動きを短くすれば、この話は簡単であるわけです。こういう心房不応期は何のためにあるのかというと、まず心室電位を心房で感知してしまったり、そういうことを防ぐために不応期はあるんですね。

心房不応期の設定、心房不応期を PVARP といいます。この設定のトラブルによってちょっと問題になるような心電図が起きることがあるんですね。これは実際に循環器専門医試験に出ている問題ですが(図36)、ペースメーカー植込み患者が動悸時にこんな心電図を呈して来院された。正しいのはどれかという問題なんです。これを拡大してみますと、心房センシングの後に心室ペースングが行われて、二つ心室性期外収縮が出て、その後で急にレートが早くなって、心房レートが早くなって心室ペースングが行われている。そういう心電図ですね。よく見てみますと、心室性期外収縮の2連を契機に突然ペースングレートが上昇しているんですが、QRSの前にあるP波がこのとき、この頻拍のときは陰性のP波に見えます。ペースメーカーは形の違うP波に同期してAV-delayの後、心室ペースングをするということをやっております。

これは何が起きているか(図37)。ここ心房センシングがもう起きていると見なして心室ペースングが行われているらしいということは分かるんですが、実はこういうことが起きているんですね。心室性期外収縮が起きて、房室伝導、室房伝導の不応期を出している、室房伝導で逆行性のP波が期外収縮の後に出来ます。ペースメーカーは逆行性の心室性期外収縮、逆に伝わってきたP波を感知して、それにトリガーして設定delayの後、心室ペースングになっていますね。また心室ペースングをされると、室房伝導が不応期から脱出していると、逆向きにP波が出て、またペースメーカーはP波をセンシングして、心室ペースングが行われている。このことを Pacemaker Mediated Tachycardia, PMT という言い方をするんですね(図38)。

この PMT を回避するにはどうしたらいいかというと(図39)、もちろん逆行性の室房伝導がなければ、これは起きませんから、このトリガーになる。そもそも逆行性のP波は出ませんからいいんですが、これは後からコントロールすることができないですね。そうしたらどうしたらいいかというと、逆行性のP波が出て、ペースメーカーは反応しなければいけません。逆行性のP波が出たときに、ペースメーカーが反応しないためにはどう

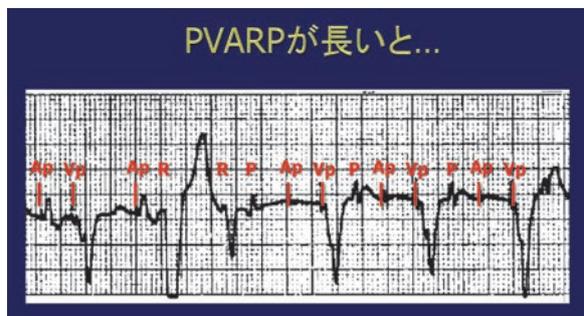


図40

したらいいかというと、このP波を感知しないようにペースメーカの信号不応期を設定してあげます。

こういう頻拍を防ぐためにも PVARP はあるんですね。この後もいろいろお話をしたいことがあるんですが、時間がなくなりましたので割愛します (図40、41)。

今日言いたいことは capture loss やセンシング不全が見られた場合には原因を調べて設定を変更するということが、まず第一の対処として必要です。ただ、ペースメーカの高機能化によって、設定も非常に複雑化していて、見かけ上は意図した設定と異なる先ほどお示してきた幾つかの心電図のようなものを示すことがあるんですね。ただ、その場合に異常と見られるように作動しても、それが本当は異常でなくて、設定が実は原因になっていないか。ペースメーカ自体は正しい作動しているんだけど、設定自体が患者にとって適切でないために起こっているトラブルではないかということを見つけていく必要があります。

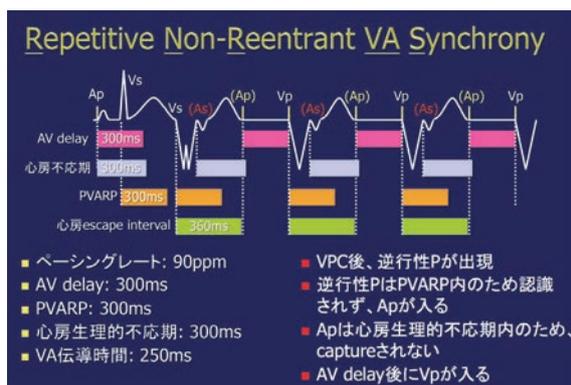


図41

ます。

今日、お示してきたようなことをすべて精通することは不整脈専門医でなければ不可能ですが、ペースメーカ患者の診療に携わる医師であれば、そのときにペースメーカ自体が異常ではなくて、何らかの設定上の問題があるかもしれない。そういう基本設定がどんなものがあるか、そういった知識を持っていくことが望ましいと思います。ちょっと長くなりましたが、ご清聴どうもありがとうございました (拍手)。

**座長** 先生、ありがとうございました。最近、いろいろな機能がついているので、いろいろな不整脈が不整脈っぽく見えて、実は調べたら正常な反応をしているというのがあるので、設定する側と読む側で両方とも注意が必要だというのがあられると思うんですが、何かございますでしょうか。よろしいですかね。先生、ありがとうございました。

## 特集

「循環器疾患に対するデバイス治療—管理のポイントと今後の展望—」

## 4. 遠隔モニタリング

西井 伸 洋\*

**座長** それでは引き続き第 4 席、「遠隔モニタリング」。最近、遠隔モニタリングができるようになりまして、いろいろな機能がついているんですが、そのことに関しまして、岡山大学医学部循環器内科、西井先生、よろしくお願ひします。

**西井** よろしくお願ひします。植込み型デバイスの患者さんの植え込み後フォローのシステムに関して新しい遠隔モニタリングが使えるようになりましたので、お話しさせていただきます。

植込み型デバイスを植え込まれた後は、先ほどいろいろお話がありましたようにいろいろなトラブルがありますので、定期的にチェックをしないとイケないんです。ただ、患者さんの数が非常に増えてきてまして、外来でフォローアップする患者さんも増えてきていますので、医療サイドのほうもかなり負担が増えてきておりますし、またチェックするために、これまでは外来に来ないといけなかったんですね。そうすると患者さんだけではなくて、家族の人も仕事を休んで付き添いで来ないといけないということで、患者さん側の負担もある。電磁干渉とか、先ほどのトラブルのように、チェックの間に不具合が出現しても、そういう患者さんにとって症状がなければ、これは発覚しないんですね。そのままずっと経過して、

外来に来たときにそこで初めて分かる。そういう問題点が挙げられます。

欧米では 2000 年から始まっているんですが、日本では 2008 年ぐらいから使えるようになりました(図 1)。これはどういうものかといいますと、中継機器を自宅に置いておきます。患者さんはいろいろなタイプがあるんですが、これは手動タイプ。機械からデータを中継機器に読み込んで、この中継機器が電話回線につながってまして、サーバにデータが送られる。だいたい PDF にして 10 枚~20 枚ぐらいのデータになります。それを医療者側はインターネットでサーバにアクセスしてデータを閲覧する。そういうインターネットを介した患者さんのデバイスのデータを見ることができるシステムが遠隔モニタリングであります。

最近の一番進んだものは(図 2)、デバイス自体にアンテナがついてまして、中継機器と手動ではなくて、無線で通信することができます。さらに中継機器も固定電話回線ではなくて、携帯回線を使ってデータがサーバに飛んでいるということなので、中継機器を患者さんのそばに置いておくだけで、自動的に更新してデータをサーバに送信してくれる。何か不具合があって、緊急で対処が必要な場合はお知らせメール設定ができたし

遠隔モニタリング (2008年~)



インターネットを介して患者様の情報を  
閲覧できるようになります

図 1

無線タイプの遠隔モニタリング



図 2

\*岡山大学医学部循環器内科

## Case

- 80歳、女性。
- #1. 不整脈原性右室心筋症 (ARVC)、#2. 心室頻拍、#3. 植込み型除細動器 (ICD) 植込み後、#4. 間質性肺炎
- 平成20年6月、左室壁運動障害 (EF 40%)、右室の拡大、MRI による脂肪浸潤等よりARVCと診断された。
- ICD を植込み、遠隔モニタリングで follow up。

図3

➤ 離れで一人暮らし  
➤ 離れのベッドサイド  
に中継機器を設置。



図4

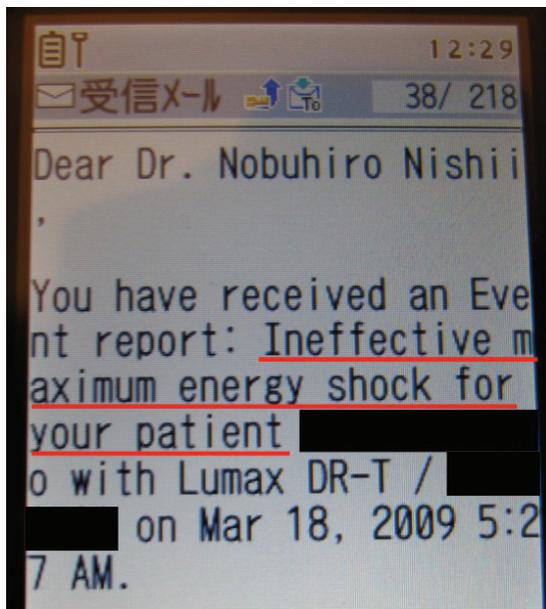


図5

## インターネットでサーバにアクセス

Huber -> Episode number 297	
<b>General</b>	<b>Therapy</b>
Episode number: 297	ATP in VT/VF delivered: 1
Episode type: VT2	ATP One Shot delivered: 80
Detection: Mar 18, 2009 5:38:38 AM	Shocks delivered: 4
Termination: Mar 18, 2009 5:39:29 AM	Shocks aborted: 0
Duration: 54s	Maximum energy [J]: 40
Implant settings no.: 30	<b>Termination</b>
<b>Detection</b>	Mean PP at termination [ms]: 520
Mean PP at initial detection [ms]: 950	Mean RR at termination [ms]: 520
Mean RR at initial detection [ms]: 290	<b>Remark</b>
Onset [%]: 46, tumbled	Therapy: 1st shock ineffective, at least 1 ineffective maximum energy shock, surge guard applied
Stability [ms]: 6	
Reablation: VF 4	

図6

て、医療者側にその情報が自動的に届く。こういう何かイベントがあったときにすぐにその情報をキャッチできるシステムも備わっております。

一つケースを紹介させていただきますと(図3)、80歳の女性で、不整脈原性右室心筋症という病気で心室頻拍が出ていましたので、植込み型除細動器を植え込んで遠隔モニタリングでフォローをしておりました。この患者さんは家族で住まわれているんですが、離れで独り暮らしで住まわられています。離れのベッドサイドに中継機器を設置してフォローをしておりました(図4)。そうしますと朝方、緊急メールを着信しました(図5)。いまはもう日本語になっているんですが、この当時はまだ英語で、内容は「Ineffective maximum energy shock for your patient」ということで、最大限のICDショックを落としましたが、効果はなかったと。そういうちょっと衝撃なメールでありまして、急いでインターネットにアクセスをして

データを見てみますと(図6)、非常に細かいデータを閲覧することができまして、最初のRR間隔が290msですから、だいたいheart rateを200程度の心室頻拍であったと。最初は抗頻拍ペーシングが入ったんですが、redetectionはVFになっていまして、ちょっとaccelerationさせてしまったのではないかなと。通常VFになっても1回のショックで止まるんですが、ショックが4回も落ちて、つまり3回はICDショックを落としてもfailureだったと。実際に心内の波形を見ることができまして(図7)、これは心房の電位で、こちらが心室の電位。確かに一番最初は房室解離になりますので心室頻拍だったと。間の長い経過はメモリの関係で飛ばされないんですが、最終的に4回目のショックで治療はうまくいってまして(図8)、ちょっと安心して患者さん宅に電話をしてみると、4回もショックが落ちていたので大騒ぎをしているのではないかなと思ったんですが、これ

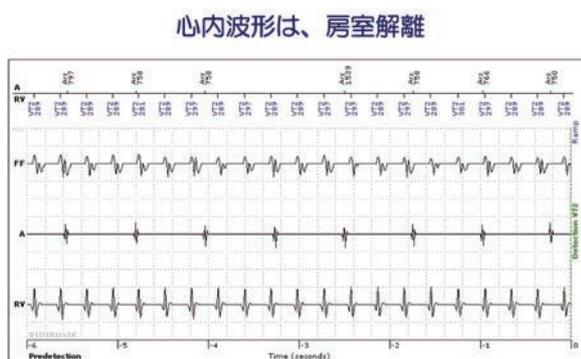


図 7

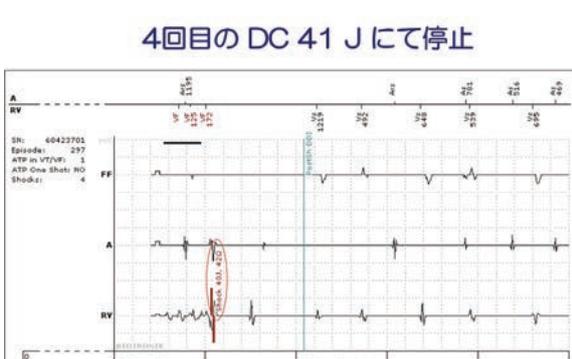


図 8

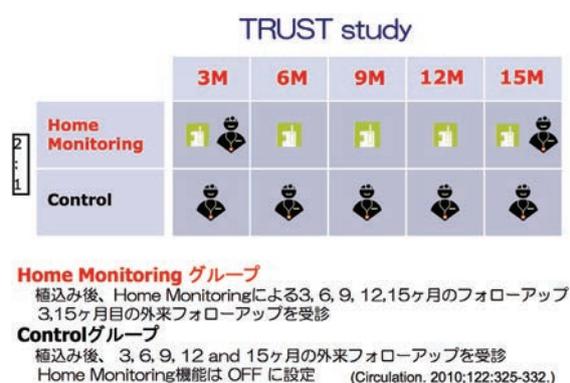


図 9

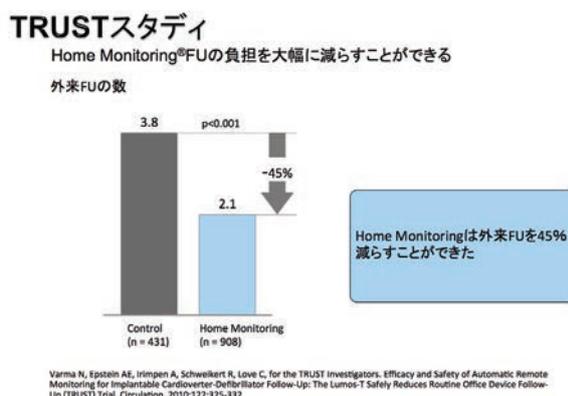


図 10

は寝ている間のイベントでして、患者さんは全く覚えていなかったんですね。ただ、4回もショックが落ちる状況というのは好ましくないので、外来に来てもらうと、心不全は結構悪くなっていて、早く対応できてよかったのではないかなど。ひょっとしてこういうのが分からなくて、次に同じイベントがあったときには4回のショックで止まらずにそのまま亡くなっていたかもしれない。

こういうふうは無症候性のイベントを早期に捉えることができるシステムでありまして、エビデンスもかなり確立されてきております。データを閲覧できますので、デバイスの外来を減らすことはできるのではないかと。先ほどもありましたように、何かイベントがあったときに早期に捉えることができるのではないかと。あとは予後を改善する可能性があるのではないかと。そういうエビデンスが出てきております。

一番有名なのは、2010年に『Circulation』に掲載された TRUST study であります (図 9)。コントロールは3カ月に1回、外来に受診しますが、遠隔モニタリング群はデータだけを見て、直接外来には来ない。こういうフォローアップを比べてみますと、直接外来に来ませんので、それは当然外来受診する頻度は45%リダクションできる(図

10)。ただ、こういうふうに病院に来る頻度を減らして、有害事象が増えるといけませんので、それがどうなったかというのを検討しておりますが、有害事象では全く変わらない (図 11)。遠隔モニタリングで安全にフォローアップができる。こういうエビデンスがこれ以外にも幾つか報告されております。

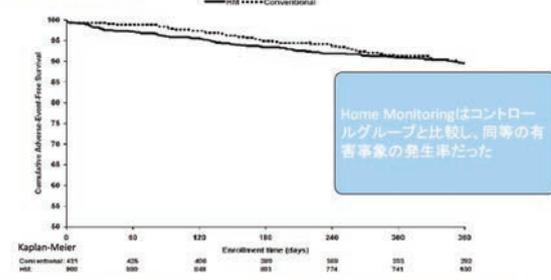
さらにもう一つ特徴的なのは、特に先ほどの無線タイプですが、何かイベントがあったらすぐにこちらに送られてくるんですね。そういうことでイベントが起こって、医療者側が捉えるまでの期間は遠隔モニタリングにしていると数日なんですけど、それをしないと、やはり外来に来ないと分からないということで40日ぐらいかかるということで、明らかに何かイベントがあったときは、早期にこれで捉えることができる (図 12)。こういうエビデンスも確立されております。

当院で経験したケースの一つですが (図 13)、これは59歳の女性です。拡張型心筋症で完全房室ブロックで先にペースメーカーが入っていたんですが、心機能が低下してきたので、CRT-Dにアップグレードをしております。退院後は遠隔モニタリングでフォローアップをしていたんですが、これも緊急メールが入りまして (図 14)、VFが検出された、ということで、実際に遠隔モニタリ

### TRUSTスタディ

Home Monitoring®は患者の安全性を確保する

有害事象サバイバルフリー

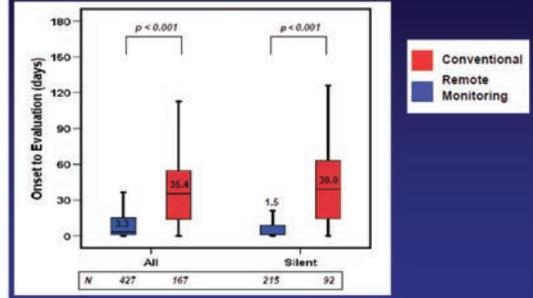


Varma N, Epstein AE, Irimpen A, Schweikert R, Love C, for the TRUST Investigators. Efficacy and Safety of Automatic Remote Monitoring for Implantable Cardioverter-Defibrillator Follow-Up: The Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-Up (TRUST) Trial. Circulation. 2010;122:325-332

図 11

### TRUSTスタディ

Event Detection Time: All vs. Silent



(Circulation. 2010;122:325-332.)

図 12

### Case

- 59歳、女性。
- #1. 拡張型心筋症、#2. 完全房室ブロック
- #3. CRT-D植込み後
- 2011年にペースメーカから CRT-D にアップグレード。
- 退院後、遠隔モニタリングで follow up。

図 13

### 緊急メール

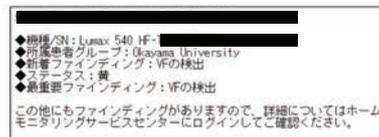


図 14

### インターネット上で確認した心内波形

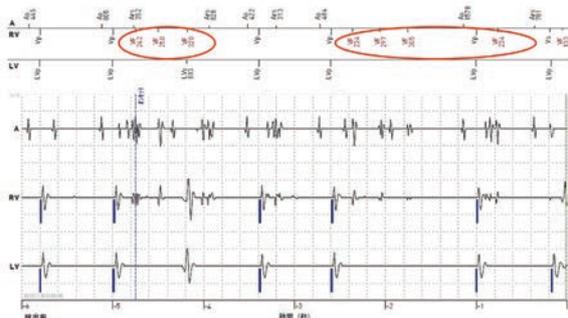


図 15

ング波形を見てみますと、先ほどとは違って、どうもVFと捉えられる波形の中が機械的なノイズを疑わせる所見でありまして(図15)、遠くにおられた方なので最寄りの病院に行っていただいてチェックをしますと、実際の不整脈ではなくて、心室リードの皮膜が損傷していた。摩耗してコンダクタがむき出しになって(図16)、それでノイズが入っている。そういうことが発覚しました。こういうふうにはペースメーカがアップグレードした場合は、心内に数多くの電極が入ってしま

### 皮膜の摩耗

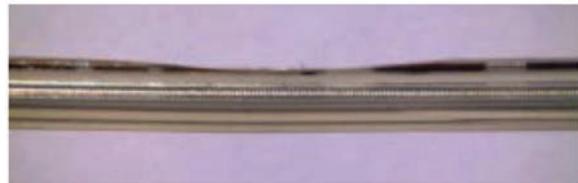


図 16

### 胸部レントゲン

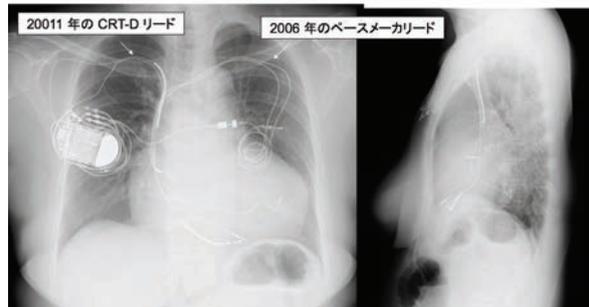


図 17

まして(図17)、そのときにリード線同士がこすれることで皮膜が損傷して、植え込んで9カ月ぐ

**Long-Term Outcome After ICD and CRT Implantation and Influence of Remote Device Follow-Up**

**The ALTITUDE Survival Study**

Leslie A. Saxon, MD; David L. Hayes, MD; F. Roosevelt Gilliam, MD;  
Paul A. Heidenreich, MD; John Day, MD; Milan Seth, MS; Timothy E. Meyer, PhD;  
Paul W. Jones, MS; John P. Boehmer, MD

対象：18万5778人の ICD or CRTD 症例  
方法：デバイス植え込み後1年と5年で生存率を、  
遠隔モニタリングの有無で比較検討  
non-Randomize method

(Circulation. 2010;122:2359-2367)

図 18

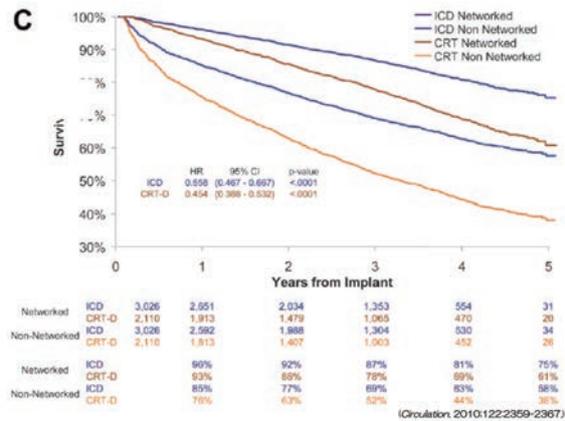


図 19

**遠隔モニタリングME所見**



図 20

**遠隔モニタリング医師所見**

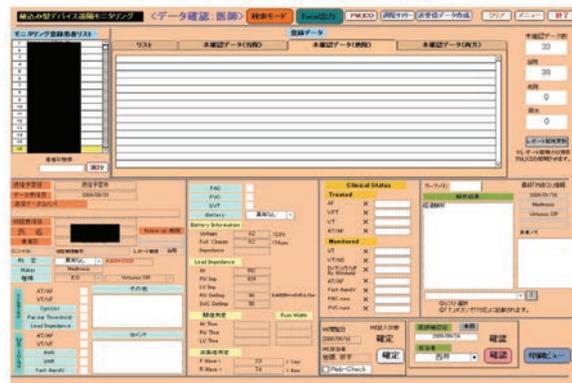


図 21

らのイベントだったんですが、こういう異常が起こってしまいました。ただ、この方は異常が起こって、すぐに遠隔モニタリングで捉えることができましたので、通常であれば、VF という認識で ICD がショックを落として、その症状が出てこないと外来受診ができないケースだったんですが、遠隔モニタリングをしていることで、イベントが起こって早期に対応できて適切作動、回避しております。

こういうことも相まっているかどうか分からないんですが、レトロスペクティブスタディではあるんですが、約 20 万ぐらいの ICD、CRT-D の患者さんでモニターされているかどうかで予後が出ていますが (図 18)、ICD に関して、CRT-D に関して、ネットワークがつながっているほうが予後がいいのではないかとデータが出ています (図 19)。これはレトロスペクティブなスタディですから、まだ検証が必要ではないかと思えます。

このように患者さんにとっては、非常にいいフォローアップ方法だということが言えると思うんですが、なかなか実際のこれまでの運用と違いますので、少し工夫が要ると思うんですね。こち

ら側の仕事もある程度増えてしまいます。実際に遠隔で運用するには、患者さんに機械の説明をして、インフォームドコンセントを取らないといけない。データ送信がうまくいっているかどうかを管理しないとイケないし、データをダウンロードして、解析をして、必要であれば、患者さんにフィードバックをしなければいけない。やっぱり結構手間が掛かる部分もありますので、当院ではドクターだけではなくて、2009 年からリモートモニタリングチームを立ち上げてまして、多職種で運用しております。

これはリモートモニタリングナースなんですが、病棟の看護師さんで、主に入院しているときにベッドサイドで機器の説明を行ってもらっているわけです。データ量も非常に莫大なものになりますので、2 人だけで見るのではなくて、臨床工学技士さんをお願いしまして、データのダウンロードと所見、ME さんには主にバッテリーの値とか、リードのインピーダンスとか、波高値、閾値などを記入してもらって解析をしてもらっています (図 20)。その後でドクターがそのデータの確認と、何かイベントがあったときの波形の確認、こういうものを行っております (図 21)。結

## 遠隔モニタリング送信データ所見

Figure 22 shows a screenshot of a medical monitoring software interface. It displays patient information at the top, including name and ID. Below this, there are several sections for device settings and monitoring parameters, such as 'Tracked' (with checkboxes for Atrial Fibrillation, Ventricular Tachycardia, etc.), 'Monitor' (with checkboxes for Atrial Fibrillation, Ventricular Tachycardia, etc.), and 'Device Information' (showing battery levels, lead impedance, and device status). The interface is organized into multiple columns and rows, with various checkboxes and numerical values.

図 22

## 送信データの解析

2009年2月からMedtronic 社、Biotronik社、SJM社、Boston Scientific社の遠隔モニタリングシステムを利用している計847名において、送信されてきたデータ解析の結果をまとめ、システムの利点と問題点について検討する。

図 23

	岡山大学	関連病院	PM	ICD/CRTD	total
Medtronic	270	292	299	263	562
Biotronik	98	109	146	61	207
St. Jude Medical	12	26	16	22	38
Boston Scientific	21	19	-	40	40
total	401	446	461	386	847

図 24

## 結果

<2009年1月~2013年2月>

- ・患者数 **847名**
- ・送信データ数 **7501件** [異常あり:4971件(66.3%)、異常なし:2080件(33.7%)]
- ・イベント(重複あり)
  - 心房頻拍/心房細動に対する治療 **55件**
  - 心室頻拍/心室細動に対する治療 **240件**
  - 心房頻拍/心房細動 **2395件**
  - 非持続性心室頻拍 **1109件**
  - 心室高レートイベント **507件**
  - OptiVol アラート **1385件**
  - デバイス異常 **115件**

図 25

構手間が掛かるんですが、こういうことを行うことによって、一つの送信に対して一つの遠隔モニタリング送信データの所見は出来上がります(図 22)。これを基に必要なある患者さんには指導をしている。こういう試みをしているんです。

データの解析もまとめてみたんですが(図 23、24)、いまのところ他院も含めて約 850 ぐらいをフォローアップしていきまして、送信件数は 7,500 件ありました。内訳を見ていきますと(図 25)、そのうちで異常があったのは 66%、異常がなかったのは 33%と、そういうデータの 3分の1は異常がないということが分かっております。その異常のデータの内訳に関して、VT、VF に対する治

## 結果

- ・異常ありのデータに対して医師が介入した件数 **437件 (6.2%)** (OptiVol alert 以外)
  - デバイス設定変更
  - Holter 心電図依頼
  - 薬物追加依頼
  - その他精査依頼

図 26

療が 240 件。一番多いのは心房頻拍、心房細動といった上室性の不整脈、このイベントが 2,400 件と、これがほとんどで多いですね。あとは非持続性の心室頻拍とか、心房ハイレートイベント。こういうのが占めています。

異常ありの所見が 66%あるんですが、実際にこちらが介入するような何かアクションを起こすような、そういうイベントは非常に少なく、全体送信の 6%ぐらいしかないということですね(図 26)。デバイスの設定変更を依頼したりとか、24 時間心電図でチェックをしてみたり、あるいは薬の投与をお願いしたりとかいろいろありますが、つまり逆に言えば、実際に患者さんが外来に

岡山大学でデバイス follow している患者



図 27



図 28

図 29

来ていても、変更する人は 6% ぐらいしかいないですね。ということで、必要のある患者さんだけに来ていただいてフォローアップするというのは効率的ではないかなと考えられます。

岡山大学は中四国に関連病院が幾つかありまして、結構いろいろなところから来られています (図 27)。一番遠いのが高知の四万十の方で、高知市内まで 3 時間かかるんですね。ここからさらに 2 時間で、片道 5 時間をかけて来られている患者さんがおられます、そういう方の労力を減らすために、やはり当院だけではなくて、いろいろな各関連病院と連携して運用すると、さらに効率的にいくのではないかと。

一つのプランですが、通常、近くの病院で薬をもらっていても、機械のチェックだけをこちらに来ている患者さんがおられると思うんですが、こういう患者さんに対して、ここに書いてあります先生と連携して、所見を遠隔モニターで送って、それを基に患者さんはあちらで治療をしていく (図 28)。そういうシステムがうまくいけば、三者にとっていいフォローアップになるのではないかなと思います。現在、60 施設と連携しております。

植込み型デバイス実態調査

- ▶ 参加施設 : 約60施設と連携
- ▶ 登録患者数 : 約900人
- ▶ のべ送信件数 : 約7000件

図 30

して、ただ、当院は所見を解析するのに手間が掛かりますので、ある程度うまく広げるためには、こういう所見に対して所見の診断料みたいなもの、こういう契約を結んでやっていければいいかなということで、数施設といまシステムを継続しております (図 29)。

不整脈の情報だけではなくて、最近はいろいろな情報を植込み型のデバイスは捉えておりますので、そのうちの一つ、心不全モニタリング、そういうのも行っております (図 30)。心内の圧が最近分かるようになりました。まだ日本では使えないんですが、直接圧センサーを体内に入れて

胸郭内インピーダンス

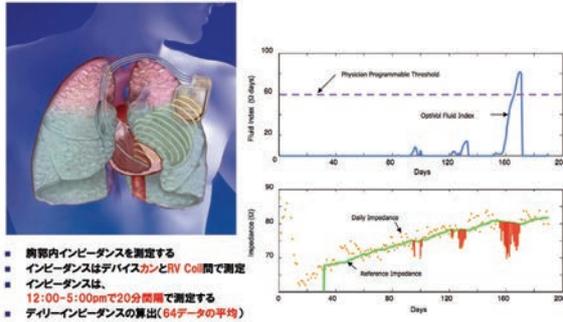


図 31

みますと、心不全発症のはるか前には心内圧が上昇していることが分かってきております。心不全を発症してくると、症状が出てくるんですが、この症状をモニタリングして、心不全入院を減らすという、そういう試みをされているんですが、いまのところうまくいっていません。

やはり一番新しい心不全の目標としては、症状を発症するより前に捉えて、早めに治療で介入する。こういうことで心不全が減らせないか、そう

いう試みも進んできております。ただ日本では、まだ心内圧をモニタリングするそういうデバイスがありませんので、胸郭内インピーダンスという別の方法を使ってモニタリングすることにしております(図31)。これは本体とリード線の間の抵抗値を測定するんですね。しっかり水が引けて乾いてくると、インピーダンスが上昇する。逆に心不全で水がたまるとインピーダンスが低下する。こういうのをいまして、preliminaryなスタディではwedge pressure、これが相関するとか、RVのプレッシャーと相関するというデータが出ております。

ケースですが、当院で85歳の非虚血性心筋症でCRT-Dが植え込まれた患者さんです。実際に見てみますと、2011年の正月明けにお知らせメールが来まして、水分がたまっているのではないかという疑いがある(図32)外来に来ていただきますと、確かにCTRは拡大して、透過性も低下している(図33)。身体所見ですが、下腿浮腫ありますし、経静脈も怒張しているということもあり、血液検査所見はすべて心不全の兆候を示す(図34)。ただ、どうも聞いてみますと、風邪をひいたのが原因みたいで、しんどくてあまり食べ

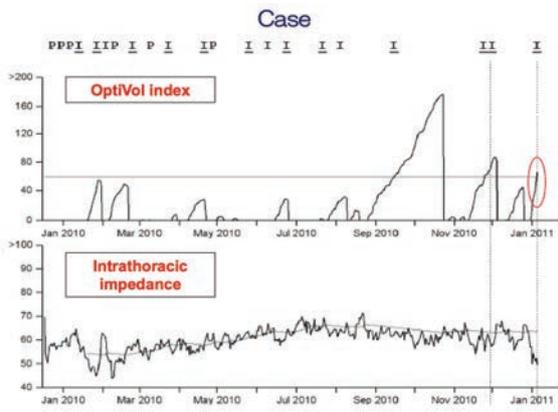


図 32

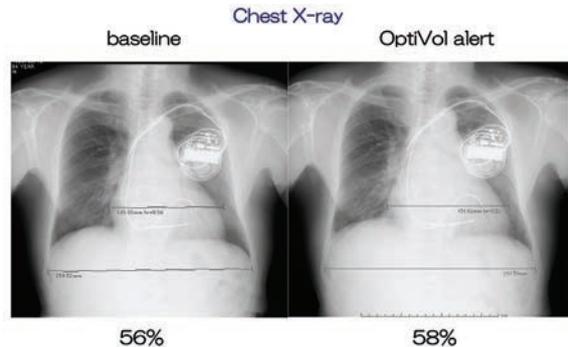


図 33

Physical examinations and blood sample

	base line	OptiVol alert
leg edema	-	+
jugular venous distension	-	+
S3	-	+
EDV (ml)	43	60
IVC (mm)	13	22
TRPG (mmHg)	20	28
log BNP	2.4	2.7
AST (IU)	27	66
ALT (IU)	21	82
CRP (mg/dl)	0.03	0.77
body weight (kg)	51	51

→ + diuretics

図 34

A Meta-Analysis of Remote Monitoring of Heart Failure Patients

**Objectives** The purpose of this study was to assess the effect of remote patient monitoring (RPM) on the outcome of chronic heart failure (HF) patients.

**Background** RPM via regularly scheduled structured telephone contact between patients and health care providers or electronic transfer of physiological data using remote access technology via remote external, wearable, or implantable electronic devices is a growing modality to manage patients with chronic HF.

**Methods** After a review of the literature published between January 2000 and October 2008 on a multidisciplinary heart failure approach by either usual care (in-person visit) or RPM, 96 full-text articles were retrieved: 20 articles reporting randomized controlled trials (RCTs) and 12 reporting cohort studies qualified for a meta-analysis.

**Results** Respectively, 6,258 patients and 2,254 patients were included in RCTs and cohort studies. Median follow-up duration was 6 months for RCTs and 12 months for cohort studies. Both RCTs and cohort studies showed that RPM was associated with a significantly lower number of deaths (RCTs: relative risk [RR]: 0.83, 95% confidence interval [CI]: 0.73 to 0.95, p = 0.006; cohort studies: RR: 0.53, 95% CI: 0.29 to 0.96, p < 0.001) and hospitalizations (RCTs: RR: 0.93, 95% CI: 0.87 to 0.99, p = 0.030; cohort studies: RR: 0.62, 95% CI: 0.28 to 0.96, p < 0.001). The decrease in events was greater in cohort studies than in RCTs.

**Conclusions** RPM confers a significant protective clinical effect in patients with chronic HF compared with usual care. (J Am Coll Cardiol 2009;54:1683-94) © 2009 by the American College of Cardiology Foundation

J Am Coll Cardiol 2009;54:1683-94

図 35

られていない。退院したらまた変わってきたんですね。こういう患者さんは早めに来ていただきまして、まだ入院するほどではなかったんですから、利尿剤の注射で入院を回避できています。すべてこのようにうまくいくのがいまの現状ではないですが、いろいろな情報を組み合わせることで、より sensitivity の高い方法を模索している状態です。

実際に heart failure を遠隔モニタリングでフォローアップすると、心不全入院率、あるいは死亡率も減少することができるのではないかと報告もされています (図 35)。

実際にこういう遠隔モニタリングを使用していますが、患者さんの印象としてはどうかと思ひまして、アンケート調査を行ってみました (図 36、37)。一つは機器取り扱いに関して。置いておくだけでいいものもありますし、実際に患者さんが頻繁に操作をしないといけないというものはあるんですが、総じて、約 8 割～9 割ぐらいは簡単に操作ができているということで、操作方法もある程度問題ないのではないかと。あとはこういうものがおうちにあることに関して安心感を感じますかとそういうアンケートなんですが、約 8 割ぐらいの患者さんが非常に安心というのを感じておられると、そういうことが分かりました。

特にイベント、不具合とかを経験しない患者さんは別にどっちでもいいよという感じで言われるんですが、いったんその不具合を経験されるような方は、非常に不安感が強くあるみたいで、これはケースなんですけど、41 歳の女性です。特発性心室細動で実際に心室細動を捉えられまして、2003 年に他院で ICD が植え込まれました。転居に伴って当院でフォローアップしていたんですが、2009 年にリード断線、皮膜損傷がありまして、

数回、ショック作動を。そういうことでこちらに來られまして、リードは実際に損傷してましたので、新しくリードを追加したんですが、これまで何もなくフォローアップされていたのが、そういうショックが起こったことで非常に不安が強くなったということで、ちょうど遠隔モニタリングの機械を植えましたので、これでフォローをしているんです。インタビューをされたビデオがありますので、それを流させていただきます。

**女性** 病院にはだいたい検診というのは自分の体調がよければ 2～3 カ月に一遍だけで、機械のチェックというのも本当にだから年に数回という感じなんですけど、ホームモニタリングというのは毎日、私のデータをちゃんと送って解析をして病院に届けてくださる。先生はいつでもそれを見ることができるといことなので、毎日、地道にモニターして、先生につないでくれているということで、すごく安心感があるんですね。2～3 カ月、先生とお目にかからない間でも、ちゃんと私が具合が悪く、自分で気が付かない不具合とかも、自分の体調の悪さ、寝ている間に脈がおかしくなるとかいうこともあるので、そういう場合ですとか、万が一の誤作動の場合、もしくは機械が何か私の異常をキャッチしてくれた場合に、ちゃんと私が気付かなくても連絡をしてくれるという意味で、非常に心強いんですね。日本ではまだ認可が下りたばかりということなので、まだ使っている方がそんなにはいないのかもしれないんですが、普及してほしいなと思っています。やっぱり安心して生活するために、ICD とかペースメーカを入れている人たちはやっぱり不安を抱えて、不安と一緒に生活をしているので、少しでも安心できる材料になるのではないかなと思います。

(ビデオ終了)

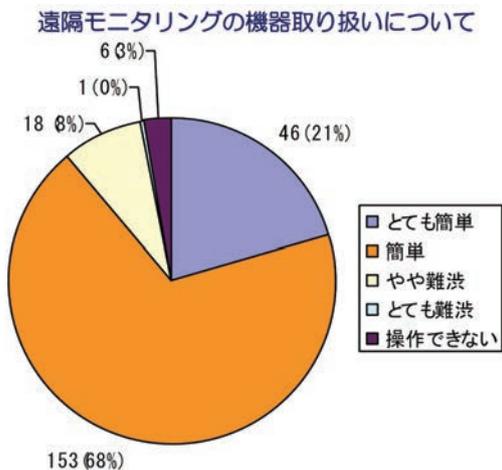


図 36

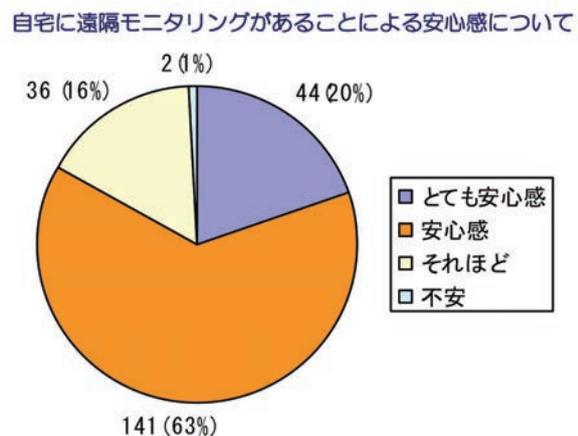


図 37

### 遠隔モニタリングの今後の課題

- ▶ 対面診療のみ、1回/4ヶ月のみの保険償還。
- ▶ 件数が増えてきた場合のマンパワーの確保。
- ▶ 信頼できる緊急対応用のシステムにはならない。
- ▶ より効果的で使いやすい中継機器の開発。

#### 図38

**西井** このように患者さんのケアは非常にいいと思いますので、今後もここに挙げたように(図38)いまのところ対面診療のみで、4カ月に1回しかコスト算定できないので、マンパワーの問題とか、治療費の問題とかがありますが、おそらく患者さんにニーズがある限りは広がっていくシステムではないかと思っていますので、何とか工夫をして続けられればと考えています。以上です。ご清聴ありがとうございました(拍手)。

**座長** ありがとうございます。ただいまのご演題にご質問、コメント、会場のほうからご質問ありませんか。西井先生、先生の例でだいたいどのくらいの割合のペースメーカー患者さん、あるいはICD患者さんが遠隔モニタリングを使っているんですか。

**西井** 当院は積極的に導入するということなので、例えばわれわれの患者さんのおそらく6割ぐらいは遠隔モニタリングをされています。ただ古い機種等はこれに対応していない機種もありますので、電池交換のときに入院していただいて、お話をして導入する。そういう方針にしています。

**座長** デバイスの再手術をしてはその都度。

**西井** そうですね、その都度。

**座長** 導入していく形。

**西井** 中にはあまり機械を入れていることを思い出したくないと拒否される、中継機を入れたりするので、入れたくないという患者さんも中には確かにおられますが、おおむねやはり安心感があるということで納得される方がおられます。

**座長** 患者さんのメリットは非常に大きいと思いますが、反面、医療者側の負担が大きくなってしまおうというのは大きな問題のような気がしますが。

**西井** そうですね。確かに少人数でやっている、最初はすごく新しいですし、何回もうんとアクセスしてみたりとかということはあるんですが、これをずっと続けていくというのはかなり負担になりますので、やっぱり多くの人数を巻き込んでシステムとして1人に負担が掛かりすぎないように工夫をして運用をしていかないといけないと思います。当院では解析はしていますが、例えばある施設では緊急だけ対応するとか、できる施設に合った方法でできる範囲でやっていくことが一番大切なのではないかなと思っています。

**座長** 新しいシステムの話の詳細を紹介していただいてありがとうございました。

## 特集

「循環器疾患に対するデバイス治療—管理のポイントと今後の展望—」

## 5. デバイス（ペースメーカ/ICD/CRT）の現状と未来

中井 俊子\*

**座長** 続きまして第5席「デバイス（ペースメーカ/ICD/CRT）の現状と未来」、日本大学医学部内科学系循環器内科学分野の中井俊子先生、お願いします。

**中井** 皆さん、こんにちは。私、福井は初めてで、今回呼んでいただいたことを、大会会長の重見先生と、シンポジウムを設定してくださった冨田先生にお礼を申し上げます、ありがとうございます。

今日いただいたテーマは非常に膨大というか壮大なので、20分で私がお話しできることということで勝手に独断と偏見ですが、私が皆さんにお伝えしたいこと、最近の話題と本当にお伝えしたい CRT のことに関してお話しさせていただきたいと思います。未来については、この後の冨田先生のテーマとなっていますので、冨田先生にお任せしたいと思っています。心臓デバイスに関する最近の話題ということで、この三つのデバイスのことに関してお話をさせていただきます。

まずペースメーカですが、先ほど安部先生からもお話がありました、従来からペースメーカをはじめデバイスが入っている患者さんは一切 MRI は禁忌ということになっていましたが、昨年10月1日から新しく条件付き MRI 対応ペースメーカというものが発売されて、MRI 検査がペースメーカの方にも可能ということになりました。

国内での MRI 検査の件数はどうなんだろうということで見返してみました（図1）。これは平成23年の厚生労働省のまとめですが、結構 MRI は多いんですね。ここで1.5テスラ以上、1.5テスラ未満ということがありますが、86万8,000件。これが多いかと、数だけを言われてもピンと来ませんが、例えば、ここの上部消化管、胃カメラですが、これが52万ですので、この通常よく行われている胃カメラと比較しても、MRI 検査が非常に多いことがわかります。

MRI は日本人にすごく好まれているんだなと思います。やはり患者さんと実際に外来で接していると、やはり安全性を患者さんはかなり重視されますし、体に影響のないもの、悪影響のない

検査ということで選択されますね。特に原発事故の後、被曝に非常に敏感になったことを、外来でお話をするたびに感じます。できれば、脳ドックもうけたい、というようにスクリーニング的な検査を考えている方も多くて、MRI はすごく大切だと感じています。

実際に医師300名に MRI 検査をどう考えていますか、MRI がどのくらい重要かかということに関する設問ですが、MRI が必要な疾患がありますか、と聞くと（図2）、やはり9割ぐらいの医師が必要であるということを考えていて、循環器内科は75%、そしてやはり脳神経外科、整形外科の先生にお聞きするともう100%近いのです。98.5%の先生が必要だと言っている。そのわりに、この MRI 対応ペースメーカがそこまで普及していないのが現状です。

実際、整形外科の先生とお話をする機会がありましてちょっとお聞きしたら、私たちは循環器で運動負荷心電図をよく行います。ダブルマスターであったり、トレッドミルであったり。これは非侵襲的な検査で、なおかつとても診断に有用だから使っているのですが、整形外科の先生にお聞きすると、MRI 検査は運動負荷心電図と同じぐらい必要かつ重要なんですよということを言っていました。

私たちの患者さん、ペースメーカの患者さんは特に高齢の方が多いですので、ひざが痛いとか、肩が痛いとか、腰痛ということがよくあります。一応整形外科を受診してもらおうんですが、結局、MRI が撮れないので、確定診断は難しいですね。とりあえず湿布で様子をみましょうということで戻ってこられるのが現実です。

皆さんも、ペースメーカの方が身体障害者の申請をできるのをご存じかと思います。しかも1級なんですね。患者さんはこういうふうに MRI を撮れないということでしょぼんと帰ってこられます。あんなに元気なのに、なぜ身障者の1級なの？と言われたりもしますが、やはりこういう状況を目の当たりにすると、適切な治療を受けられない、あるいは心配をそのまま抱えたままになっ

\*日本大学医学部内科学系循環器内科学分野

## 国内での MRI 検査件数(一般病院)

表16 一般病院の検査等、手術等、放射線治療の実施状況(複数回答)

		施設数	施設数に対する割合(%)	設置台数 <sup>2)</sup>	実施件数・患者数	実施1施設当たり実施件数・患者数
一 般 病 院 [ 7 528 ]		7 410	100.0	---	---	---
検査等	01 骨 密 度 定 量 測 定	4 602	62.1	---	130 892 △	28.4 △
	02 気 管 支 内 視 鏡 検 査	1 363	18.4	---	15 241 △	11.2 △
	03 上 部 消 化 管 内 視 鏡 検 査	5 122	69.1	---	521 478 △	101.8 △
	04 大 腸 内 視 鏡 検 査	4 181	56.4	---	208 913 △	50.0 △
	05 血 管 通 続 統 撮 影	1 727	23.3	---	93 308 △	54.0 △
	06 D S A (再掲)	1 467	19.8	---	30 387 △	20.7 △
	07 環 境 線 D R (再掲)	1 146	15.5	---	56 866 △	49.7 △
	08 マ ン モ グ ラ フ ィ ー	2 480	33.5	2 640 ■	208 603 △	84.1 △
	09 R I 検 査 (シンチグラム)	1 138	15.4	1 502 ■	86 101 △	75.7 △
	10 S P E C T (再掲)	1 048	14.1	1 343 ■	43 006 △	41.0 △
	11 P E T	81	1.1	93 ■	5 051 △	62.4 △
	12 P E T C T	204	2.8	253 ■	27 088 △	132.8 △
	13 マ ル チ ス ラ イ ス C T	4 841	65.3	5 851 ■	2 012 854 △	415.8 △
	14 そ の 他 の C T	1 545	20.9	1 565 ■	84 176 △	61.0 △
	15 M R I 1.5 テ ス ラ 以 上	2 282	30.8	2 933 ■	754 749 △	330.7 △
	16 M R I 1.5 テ ス ラ 未 満	1 232	16.6	1 250 ■	114 755 △	93.1 △
	17 3 D 画 像 処 理	1 868	25.2	---	184 749 △	98.9 △
	18 冠 動 脈 C T ・ 心 臓 M R I (再掲)	1 122	15.1	---	28 742 △	25.6 △

図1

## MRI 検査のニーズに関する医師調査

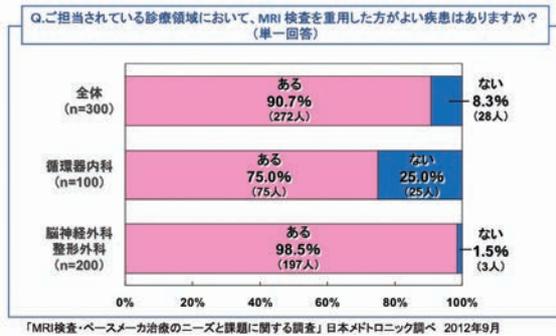


図2

ているということで、私はやはりペースメーカ患者さんはすごく大きなハンディを負っていると感じています。

MRI 対応ペースメーカの導入に関してですが、やはり必要になったときに必要な検査を受けられるように、患者さんの不安を最小限にするということで大切なのではないかなと思っています。自分やあるいは自分の家族にペースメーカが必要となったら、やはりいまは MRI 対応を選ぶのではないかなと思います。

条件付き MRI 対応ですので、本当にたくさんの条件が実はついていて、1.5 テスラの MRI しかな駄目。あるいはスルーレートが幾つと細かい設定が決められています。ドーム型のものではないと駄目とか、仰向けに寝て撮らないと駄目とか、本当にたくさんの条件がついているのですが、ただ、MRI が禁忌の状態よりはずっといいと思いますので、このデバイスを上手に、安全に取り入れていくことが必要だと思っています。

やはりここで注意なのですが、私の患者さんにもいっちゃいます。MRI 対応になったので、今度電池交換をしたら MRI が撮れますかとおっし

やるんです。ただ、ももとの入っているリードが MRI は不可になっていますね。発熱してしまう危険があるということで、本体の交換をしても、いまのところ、現時点では駄目ということになっています。このように、いまは MRI 対応のもの、そうでないものが混在しているので、非常に注意が必要だということです。もしかしたら、いま既存のリードを各メーカーさんがテストをしてくれているので、将来的には電池交換だけをすれば、対応となる可能性もありますが、現時点では24年10月以降に新規植え込みをした場合のみが MRI 対応機種として使用され始めているので、それ以降、6週間以上たった場合に MRI が撮れるということになっていますから、これを確認していただいて、しかも、その患者さんはちゃんとカードを持っています、MRI 対応のペースメーカが入っていますというカードを持っていますので、そのカードを持った患者さんのみ MRI が可能となっています。

駆け足ですみません。ICD についてですが、ICD、これはもちろん致死性不整脈の停止で心臓突然死を防ぐ非常に有力なツールといわれています。それ以外にも実は ICD はとても賢くて、不整脈イベントの監視をペースメーカよりもすごく細かくしてくれます。ですので、病状の把握はもちろんです。お薬を出して、この人が不整脈を起こしているか、起こしていないか、あるいは起こしていても、どのぐらいの時間なのかということなど、薬効評価も見ることができます。治療経過の観察が非常に細かくできるということで、モニター機能がとても役立ちます。徐脈の心拍数の管理ももちろんできるようになっていまして、先ほど須賀先生がお話しされたような心室ペーシングの抑制機能であるとか、そういった最新の機能なども搭載されていて、ペースメーカと同じように

## ショック治療の不利益

Predictors of All-Cause Mortality by Cox Proportional Hazards Regression Analysis

Variable	Hazard Ratio	95% Confidence Interval	p Value
<b>Baseline characteristics</b>			
Blood urea nitrogen >25	2.07	1.38-3.11	<.01
No beta-blocker	1.64	1.09-2.47	0.02
<b>Interim events</b>			
Interim CHF hospitalization	4.23	2.70-6.62	<.01
Appropriate and inappropriate shock	4.08	1.71-9.75	<.01
Appropriate shock only	3.36	2.04-5.55	<.01
Inappropriate shock only	2.29	1.11-4.71	0.02
Appropriate and inappropriate therapy	3.12	1.38-7.03	<.01
Appropriate therapy only	2.53	1.54-4.15	<.01
Inappropriate therapy only	2.01	0.97-4.13	0.06
Appropriate ATP but not shock	0.412	0.148-1.150	0.0903
Inappropriate ATP but not shock	0.729	0.213-2.496	0.6145

- ショック治療は適切・不適切にかかわらず、予後不良
- ATP 治療は予後増悪因子にはならない

J Am Coll Cardiol 2008;51:1357-65

図 3

ペースングの機能がついています。

ICDの役割ですが、もちろん心臓突然死の予防、これが一番ですが、最近になって、ICDのショックというものが患者さんの生命予後を悪くするということが報告されています(図3)。ですので、これまでは「疑わしきは打て!」というように、1996年に最初に日本でICDが使えるようになってからずっと、とにかく不整脈は出たらショックで止めようという姿勢で治療に当たってきたのですが、最近になってショックリダクションという概念が出てきました。

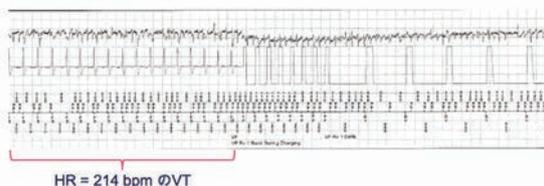
ショック治療の不利益はやはりいろいろな論文で示されていて、これは適切作動あるいは不適切作動にかかわらず、ショック治療というものは非常に悪く、予後不良としてしまう、一方、抗頻拍ペースング治療(ATP)が行われても予後不良とはならないことが示されています。

これは一つの例ですが(図4)、この症例では、心室頻拍(VT)が出たときにショックを出すという設定をしていて、そのショックのためのチャージ中に、「抗頻拍ペースングを行う」という設定としていました。heart rateが214ですからかなり早いVTで、従来でしたらこれはかまわずショックという治療を組むわけですが、ショックリダクションの概念から、このようなATPを一回組んでみましょう、ということで設定していたところ、みごとにATPでこのように速い心拍数のVTを停止できました。以前でしたら、このように速いVTにはすぐにショックで停止するような設定でしたが、少しでも無痛性の治療を行う試みが現在ではなされています。

ですので、ICDの治療の目標は、何と云いまはICDをできるだけ作動させないということになってきます。方法としては生活指導をしたり、もちろん薬物で予防したり、カテーテルアブレーションで不整脈予防をするということが一番最初に挙げられますが、もし作動する場合には、それでもショックではなくて、できるだけATPを設定し

## Fast VT に対する 抗頻拍ペースング

- ATP during charge



HR = 214 bpm のVT

図 4

ましようという方向になっています。

そしてもう一つはそうでなくてもショックがいけないし、それに不適切なというのは本当に駄目なことなので、これを最小限にしようということになっています。

ICD不適切作動の割合が実は大きなスタディに見られているように3割ぐらいいあるんですね(図5)。これの内訳を見ますと、主に心房細動(AF)が多くを占めます(図6)。

これは最近行われた試験ですが(図7)、MADIT-RITというトライアルで、これは検出レートを例えば先ほどのような200以上のVTに設定してショックを落とすのではなくて、例えば230のheart rateで初めてショックを落とそうというような設定、あるいは治療までの時間を何秒で、何拍で治療をするところをすごく延ばして、自然停止を期待してという、そういう設定の仕方をして予後や不適切作動の状況をみたものです。このトライアルの結果によりますと、もともとの設定の状況に比べて、治療を遅くしたり、あるいは検出のheart rateをすごく上げたりすることで、かなり不適切作動と死亡率を少なくすることができたという結果が出ています。

このような結果を受けて、適切なICD治療のために考えることは、基礎疾患だけでなく、患者さんの行動パターンなども考慮し、またデバイスのアルゴリズムも各社違いますので、その人の不整脈に合ったアルゴリズムを使って、なるべくショックを避けることが大事だと思います。

CRTですが、これは私が非常に好きな治療の一つです。CRTというのはCardiac Resynchronization Therapyですが、心臓再同期療法ということですね。ということは同期不全というものを是正する治療です。同期不全はどういう人にあるかということと室内伝導障害がある人、主に左脚ブロックが代表的だと思いますが、このような患者さんを治療する方法です。

心臓再同期療法の歴史は、一番最初にさかのぼ

### ICD不適切作動の割合

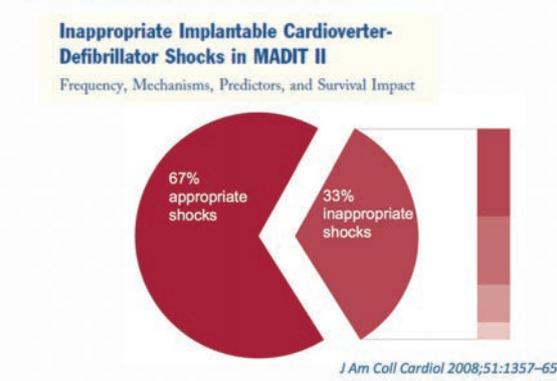


図5

### 不適切作動の要因

Shock Type	Shock Episodes (n)	Percent
Appropriate	393	66.6
<b>Inappropriate</b>	<b>184</b>	<b>31.2</b>
Atrial fibrillation/flutter	81	13.7
SVT	67	11.4
Abnormal sensing	36	6.1
Unclassified	13	2.2
Total	590	100.0

*JACC* 2008; 51: 1357-65

図6

### Cumulative probability of first occurrence of inappropriate therapy according to treatment group

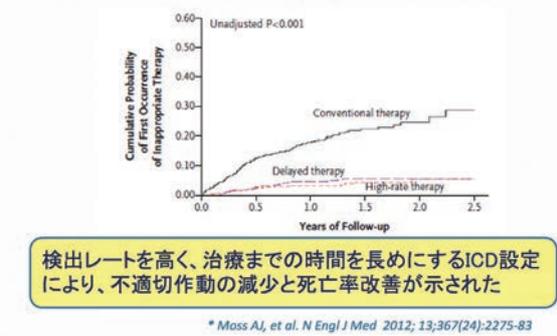


図7

### 心室内伝導障害 (Intraventricular conduction disturbance; IVCD)

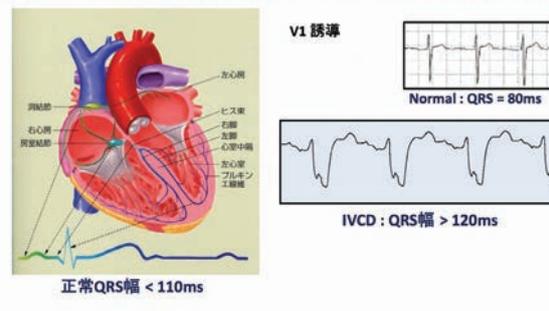


図8

### 心不全における心室内伝導障害の発生率

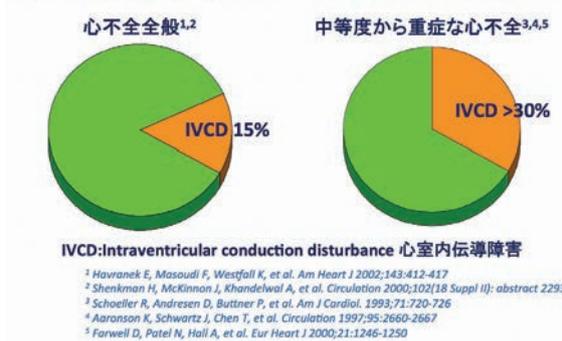


図9

### 幅の広いQRS—死亡率の増加に比例

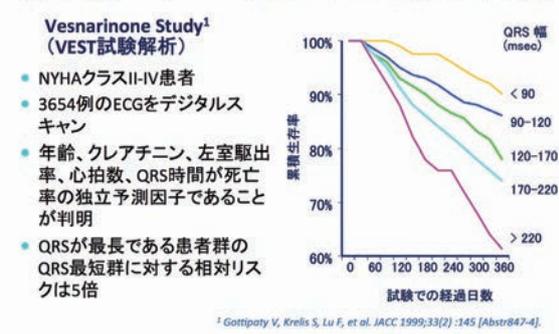


図10

ると1992年にまずはQRS幅の拡大とdp/dtの低下が相関する、QRSの短縮により心機能が改善するということが報告されて、それから両室ペーシングが試されてきたわけですが、1996年には両室ペーシングにより重症心不全の患者さんのNYHAクラスの改善、そして僧帽弁逆流も改善することが示されました。

心室内の伝導障害は心電図で見れば分かる通りで(図8)正常であれば、このようなnarrowなQRSですが、心不全の患者さんにおいてはこ

のようなQRSがワイドになる、すなわち心室内伝導障害を示すことが非常に多くなります。心不全になり左室が徐々に大きくなってくれば、左脚ブロックになるということは想像し易いと思いますが、このように、重症心不全になると約3割くらいの患者さんで心室内伝導障害がみられるといわれています(図9)。

幅の広いQRSと死亡率の増加もVEST試験で示されていて(図10)、例えばQRSが最長220ms以上のQRSの幅が広い患者群では、正常

### 左脚ブロックに伴う死亡率の上昇

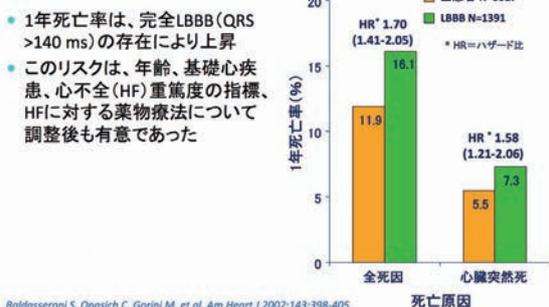


図 11

### 心電図 - CRT前

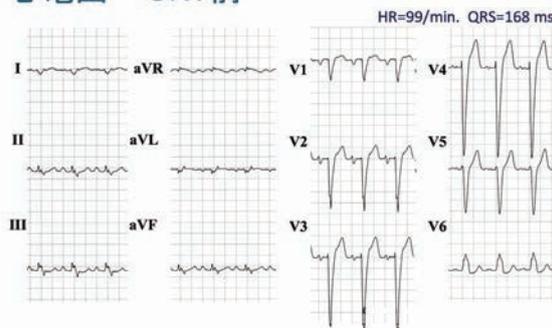


図 12

### 初診時 胸部レントゲン

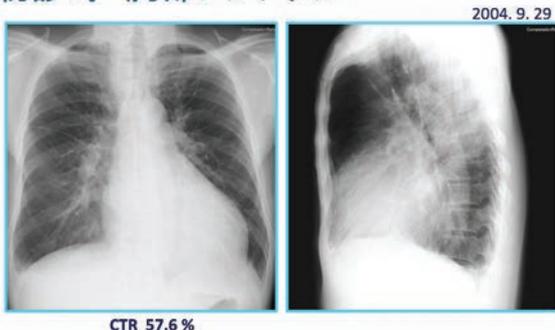


図 13

### 心エコーによる同期不全の評価

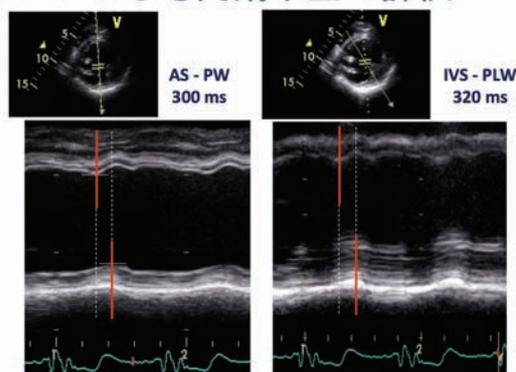


図 14

な QRS の人に比べて 5 倍ぐらいのリスクがあるといわれます。こちらが左脚ブロックに伴う死亡率の上昇ということですが (図 11)、QRS 幅が 140ms 以上の左脚ブロックを示す場合にはかなり死亡率が上がってくると報告されています。

このようなことを受けて、CRT の適応は、QRS 幅 120ms 以上、EF は 35% 以下の中等度または重症の心不全ということになっています。また、最近ではペーシング依存症例の場合も、ペーシング調律であれば、まず QRS 幅は 120 以上となりますし、そのような場合には、NYHA クラスが III 度 IV 度という重症でなくとも、II 度でも有効だということが示されて適応に入ってきました。

一つの例をお示しします。これは私の一番最初の CRT 症例で、いままでの、かなり長い経過を追えた症例です。患者さんは 2000 年から拡張型心筋症 (DCM) のと診断され治療を受けていました。2004 年に私の施設に CRT の導入目的で入院されました。非常に心機能が悪くて、血圧も低くて、脈も心不全ですので 90 と速いのですが、この患者さんの心電図は典型的な左脚ブロックタイプで CRT がいかにも聞きそうな wide QRS を示

していて、QRS 幅は 168ms でした (図 12)。

これが最初にいらしたときのレントゲンですね (図 13)。本当にだらんとした DCM の特徴的な心臓の形で、CTR は 57.6% で、本当にちょっと動いただけで苦しい。NYHA の III 度ということでした。

当初、そんなに難しい心エコーの評価ができませんでしたので単純に短軸で見て (図 14)、中隔の一番収縮している部分と、後壁の一番収縮している部分、そこが要するにずれているところを見て、同期不全の評価を行っているわけですが、この方は 320ms とかなりずれているということが分かっています、CRT を植え込みました。

リード線の留置部位を示しています (図 15)。右室心尖部と、左室のペーシングリードは冠状静脈の postrolateral の枝に留置されています。CRT 後の心電図は QRS 154ms とやや短縮しています。もちろん正常な QRS 幅になっているわけではありませんが、ただ、この患者さんにとっては 168ms から、154ms と多少の短縮を認め、見た目にも narrow QRS になってきていると思います (図 16)。

CRT植込み後の胸部レントゲン

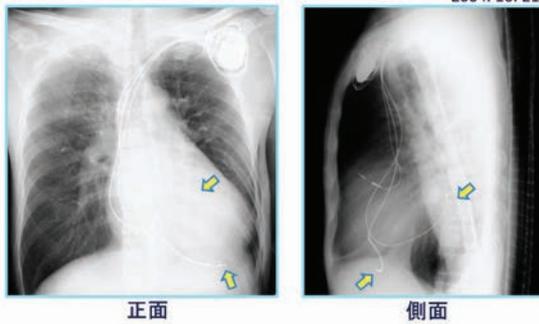


図15

心電図 - CRT後

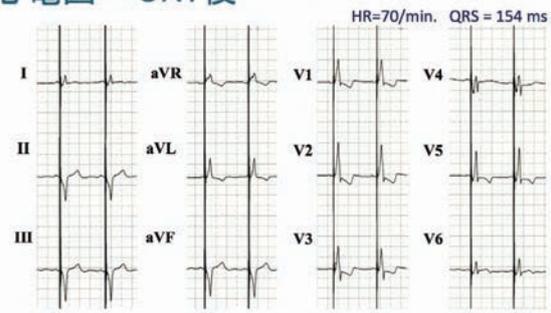


図16

胸部レントゲンの経過

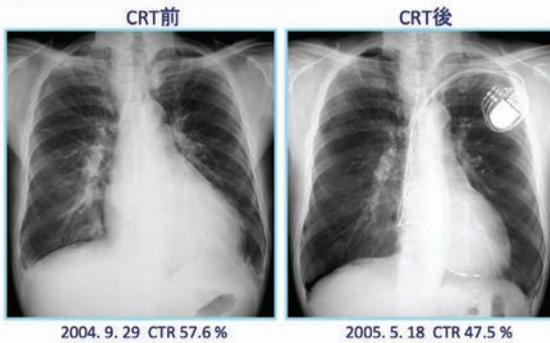


図17

7, 8年経過しても、さらにすっきり...

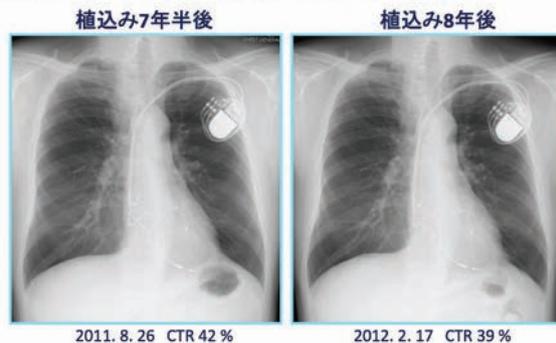


図18

治療前後のレントゲン比較

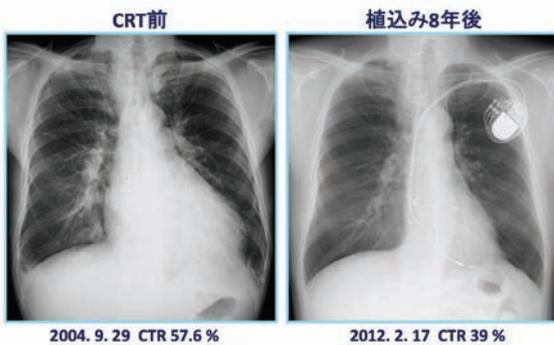


図19

臨床経過

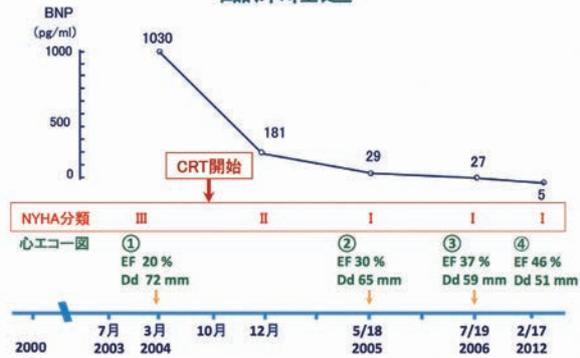


図20

これはレントゲンの経過です(図17)。CRT前、CRT後です。約半年ほどの経過で、心臓の大きさがかなり小さくなっているのが分かると思います。

その後ずっとフォローしていますと、7年、8年たっても、ずっとずっと心臓が小さくなり続けています(図18)。この辺でたぶん止まっていると思いますが、CTRとして39%、かなりすっきりして、患者さんも非常に元気です。これが最初と最近、昨年レントゲンですが(図19)、患者

さんは本当に元気になって、NYHAクラスのI度まで改善し、非常に大きな効果が得られています。実際にBNPの値も1,030pg/mlから、いまは一桁で経過していますし、NYHAの分類でもIII度からいまはI度、EFのほうもこちらでグラフでお示ししますが、最初は15~16%だったのが、実際にいま46%ということで、とても右肩上がりになってきていますし、LVの大きさも72mmあったものが、いまは51mmということで、この大きさはほぼ正常域になってきています。

## 心エコーパラメータの変化

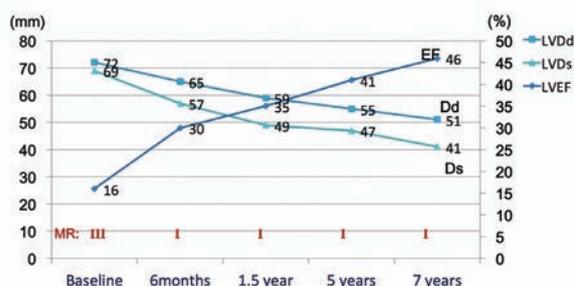


図 21

MR の程度も最初は III 度でしたが、いまでは I 度に改善し、非常に元気な方になっています。

DCM という、根治治療がなく、治療としては移植しかないような疾患、私たちがフレッシュマンのころには、パタパタと亡くなってしまっていた病気です。この DCM という進行性の疾患においても、CRT の効果は長期間継続するのだということがみられた貴重な症例だと思っています。

当時は心臓移植が現実的でないこともあって、この患者さんには移植を進めていなかったことを、実は後悔していたのですが、今の状態からは、とても移植を考える状態ではなくて、非常に元気なので、この人はこのまま元気に寿命を全うできる可能性があると思います。

CRT のよさというのは、生命予後を改善することよりも、私はむしろ QOL の改善が最も有効な効果だと思っています。ですので、VAD、人工心臓とか心移植を考えている心不全の患者さんには、ぜひ導入すべきだと思っています。また、たとえ narrow QRS であっても他に治療法がまったくないのであれば、是非、トライすべき治療だと思っています。CRT の今後の課題はまだあります。実は横隔膜刺激というのが左室ペーシングでよく起こるので、これが治療を断念しなくてはいけない大きな問題になってきます。一度植え込んだリード位置をそう簡単に変えることはできませんので、このような横隔膜刺激が起こってくると大変困ります。また、3 割のノンレスポonder、すなわち CRT の治療効果がみられない患者さんがいる、ということも報告されており、問題視されていますが、7 割の方に効く治療というのは、私は決して悪い治療ではないと思っています。ですのでいろいろな問題点を克服する努力を続け、CRT 導入を進めていきたいと思っています。

横隔膜刺激の問題、あるいはペーシング部位があまり良くないためにノンレスポonderになる

## LV4極リードの開発

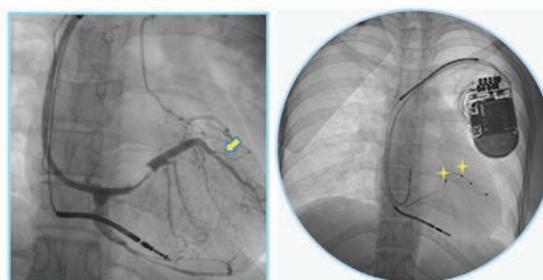


図 22

という報告があり、この解決策として、多電極のリードが開発されています。従来は 2 つの電極でペーシングが行われていたわけですが、これが 4 つになることで、ペーシング部位、極性の変更が可能になって横隔膜刺激を回避できることがあります。また、最近の報告では、左室ペーシングにおいても心尖部側より心基部、中部でのペーシングの方が良いといわれていますので、このようなリードを利用して、基のほうでペーシングをすることが有効な治療になる一つの鍵かなと思っています。以上です。ご清聴ありがとうございました (拍手)。

**座長** 中井先生、ペースメーカー、ICD、CRT に関して最新の話をご提供いただきありがとうございました。ただいまご発表で何かご質問、コメントはございますか。最初にペースメーカーで条件付き MRI 対応の機種のご紹介をお話しされていましたが、先生は原則として、いま MRI 対応のデバイスですか。

**中井** 私がというより、実は患者さんがインターネットで調べたり、いろいろなメディアを通じてもう知っていますので、こちらの人が選びたい機種がほかにあっても、もうそれを譲れないというところが実際にはありました。

**座長** それに関してちょっと心配なことが私なんかはあるんですが、それは例えば会社、機種によって、かなり MRI の撮像条件が違いますので、私たち、入れるほうはよくても、後々撮像するときにいろいろなトラブルのもとになってくるのではないかとということと、それからもう一つはいままで私たちがペースメーカーで診療をやってきて、過去に重大な、リコールが起こるような経験を何回かしていますよね。そうすると一定の機種に統一してしまったときに、仮に万が一が起きたらどうしようかというのが、私は

心配だったりするんですが。

**中井** 確かにそれは先生がおっしゃるとおりあると思うんですが、いま2社、そして7月にはもう一社、3社のMRI対応のペースメーカーが出ますね。ですから、それで何とかうまくバランスを取っていくのが本来はそうすべきだと思うんです。ただ、もしかしたらリコールになるとか、そういう心配が、何でも開発されたものではないとは限らないんですが、その可能性はいままで経過から非常に低いとは思いますが、もちろんあってしまったらその人にとって100%です。ただ、非常に低いかもしれない確率と患者さんのメリットを考えると、やはり患者さんの希望をできるだけかなえたいという気持ちもありますし、出なかったときに、じゃあ、どうして入れてくれなかったという話になるんですね。患者さんは本当に最近思うんですが、古くに入れた患者さんが本当に期待していて、何とか自分で次、本体を交換したらとおっしゃるんですが、ところでペースメーカー、MRIを撮りたいような疾患があるのと聞いても、いや、ないんです。ないけれども、とにかくそれを備えておきたいという気持ちは非常に強いのが分かりますので、やはり新しいものがある限りは何とかそれを導入したいとは思いません。

**座長** ありがとうございます。茅田先生、何かございませんか。

**茅田** 補足なんです、たまたま2週間前にICDの話し合いがあって、いまNIPPON stormと

いうもので不整脈の医者がICDに登録しているんですね。日本の不適切作動、560日のフォローアップで不適切作動が7%というので非常に少なかったんですね。その原因がまだ何か分からないんですが、内容は先生が言ったように、心房細動とか心房頻拍が多いんですが、一つはいま待ち時間、検出時間を長くしていることもあるんですが、それに比べても日本人は少ないというのがあります。あともう一つは不適切作動が起こると死亡率が上がるのも一つなんです、もう一つはやっぱり先生みたいに都会に住んでいる人はあれなんです、田舎に住んでいると、不適切作動が起きて、適切作動が起きていままの現状だと1年間は車の運転ができないというのが非常に問題になることが多くて、適切作動だったらまだ患者さんは納得するんですが、不適切作動が起きて1年間車の運転ができないと、それを説明するのは僕らなので結構困るなというところがあります。僕の思ったことです。

**中井** おっしゃるとおりです。

**座長** そのほかはよろしいでしょうか。では中井先生、どうもありがとうございました。

## 特集

「循環器疾患に対するデバイス治療—管理のポイントと今後の展望—」

## 6. 新たなる概念のデバイス治療 (CCM/S-ICD/Leadless Pacing)

茅 田 浩\*

**座長** 続きまして第6席ですが、「新たなる概念のデバイス治療 (CCM/S-ICD/Leadless Pacing)」、福井大学医学部病態制御医学講座循環器内科学の茅田浩先生、お願いします。

**茅田** よろしくお話しします。今日お話しするのは、1) Cardiac contractility modulation という心臓の収縮力を増強する新しい治療と、2) ICD ですが、血管の中に除細動用のリードを入れないで前胸部の皮下に除細動用のリードを植え込む Subcutaneous ICD (S-ICD)、そして、3) 心臓内にペーシング用のリードを入れずに、ペーシングを行うリードレスペーシングの3つです。これらはいずれも欧米ではすでにヒトに使用されています。

まず始めに Cardiac contractility modulation (CCM) についてお話ししたいと思います (図1)。図に示すような専用のデバイスを皮下に植え込み、心臓内に留置した専用のリードにより心臓を刺激します。ただ、徐脈治療用のペーシングの際とは異なり、洞調律時にP波とQRS波を感知して、QRS波の起始部から30msec後に刺激を行います。この時相は絶対不応期なので心臓は収縮し

ません。しかし、この時相に強い刺激を与えることで細胞内のCaハンドリングに影響が及んで心収縮力が増強することがわかってきました。現在は第三世代の専用デバイス (Optimizer III) を心臓再同期療法 (CRT)、あるいはICD専用デバイスと全く別に植込むことになるため、CCM用のデバイスは右前胸部に植込むことが多いです (図2)。本治療は洞調律で施行しなくてははいけません。したがって洞調律であることを確実に感知しなければいけないので右房にセンシング専用リードを挿入します。さらに右室中隔に刺激を行う2本のリードを挿入します (図2)。

図3にCCMのシステムを示します。Optimizer本体とTelemetry (通常のペースメーカーのように本体の上に置いてデータを読んだり設定を変更したりすることができます)、さらに1週間に1度、本体の充電が必要であり、充電のためのチャージャーがあります。

右室中隔の刺激用リードの留置に関してですが、図4に示しますように中隔の前室間溝寄りの部位と後室間溝寄りの部位に両電極の距離ができるだけ離れるような形でリードを固定します。

### Cardiac Contractility Modulation: CCM

- 非興奮性電気刺激 (non-excitatory impulses) により心収縮力を改善させる治療

- 心室絶対不応期 (R波 sensing後 30msec) に電気刺激を行うことにより、細胞内Caハンドリングを変化させ、心筋収縮力を高める。
- Biphasic pulse +/-20mA, 15ms/phase



OPTIMIZER™ System (IMPULSE Dynamics, Orangeburg, NJ, USA)

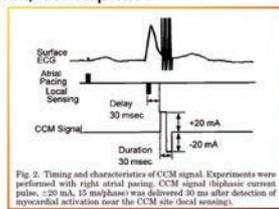
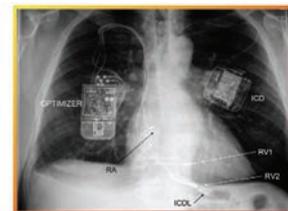


図1

### Optimizer™ III



(Impulse Dynamics Inc. NJ, USA)



- デバイス: 左に PM/ICD/CRT をいれることがあるため通常は右鎖骨下に本体のデバイスをいれる
- 右房リード 1本: 心房のセンシング (不整脈の感知) のために右房にリードをいれる。
- 右室中隔にリード 2本: (左室の心外膜側と見立てる) 心基部と心尖部の間で前室間溝近くと後室間溝近くに1本づつ入れる

図2

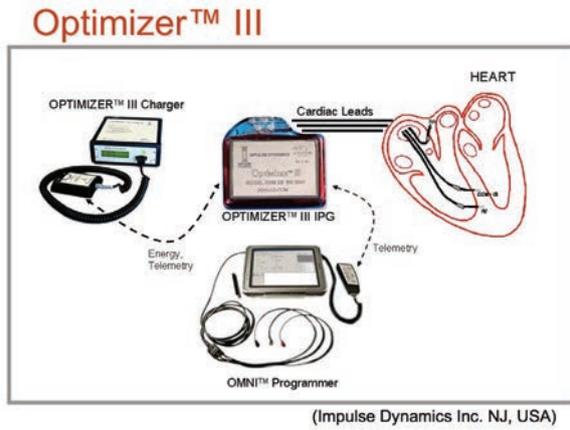


図3

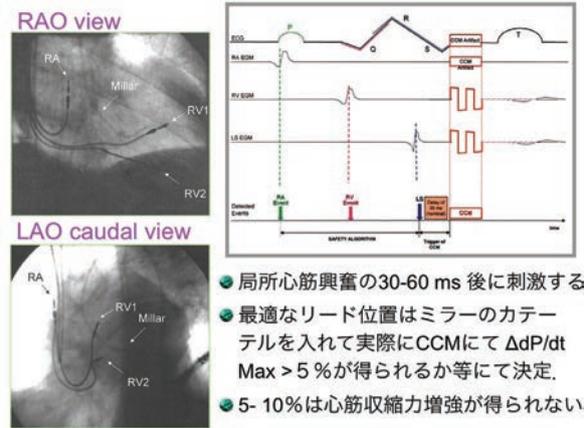


図4

Cardiac Contractility Modulation: 効果 1

Butler C, et al. J Cardiac Fail 2007;13:137-142

Table 2. Hemodynamic and Ventriculographic Findings in Dogs with Heart Failure Obtained at Baseline and 2 hours After Initiating CCM Therapy (n = 6)

	Baseline	2 Hours of CCM	P value
HR (beats/min)	79 ± 3	75 ± 3	.26
Peak LVP (mm Hg)	101 ± 5	102 ± 8	.75
LV EDP (mm Hg)	14 ± 1	9 ± 1	.005
Stroke volume (mL)	18 ± 1	21 ± 1	.004
LV EDV (mL)	71 ± 8	68 ± 7	.001
LV ESV (mL)	53 ± 7	47 ± 6	.001
LV EF (%)	26 ± 1	31 ± 2	.001
LV CBF (mL/min)	35 ± 4	27 ± 3	.011
LV Power (watts)	0.32 ± 0.02	0.37 ± 0.03	.040
MVO <sub>2</sub> (mL/min)	287 ± 41	180 ± 34	.12

- 微小塞栓にて作成した心不全モデル犬 6頭 (LVEF<30%) と心不全 9例 (CAD-4; DCM-5) でCCM (optimizer II) を施行
- 犬- 2時間, 7.73 Volts
- 人- 30分

Table 3. Patient Characteristics at Baseline and Peak Left Ventricular  $\Delta dp/dt$  During CCM Application

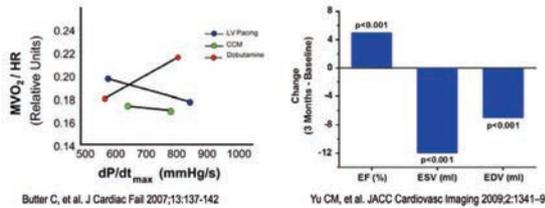
Patient	Gender	Age (years)	HF Etiology (%)	EF (%)	VO <sub>2</sub> -max (mL/min/kg)	Baseline Peak LV $\Delta dp/dt$ (mm Hg/s)	CCM Peak LV $\Delta dp/dt$ (mm Hg/s)	Peak LV $\Delta dp/dt$ (% change)
HR	Male	65	DCM	25	13.4	755	847	11.6
GS	Male	63	DCM	28	12.3	580	613	5.7
HP	Male	50	DCM	22	12.9	770	834	8.3
CS	Male	50	DCM	19	17.2	900	988	9.8
LS	Male	66	CAD	29	11.6	530	601	9.3
SU	Male	48	DCM	25	11.7	490	485	-1.4
HR	Male	66	CAD	28	17.3	860	1020	18.6
NH	Male	40	CAD	30	12.4	770	836	8.7
DL	Male	62	CAD	29	17.3	710	761	7.2
Mean SEM		57 ± 3	28 ± 1	25 ± 0.8	14.2 ± 0.6	701 ± 90	775 ± 85	10.1 ± 1.5

● 心筋酸素消費量 : 13.6±3.2 vs. 12.5±2.4 mL O<sub>2</sub>/min, p=N.S.

図5

Cardiac Contractility Modulation: 効果 1

Borggreve M, et al. Eur J Heart Fail 2012; 14: 703-12



- CCMは心筋酸素需要を増大させることなく、急性期から心機能・血行動態を改善する。

図6

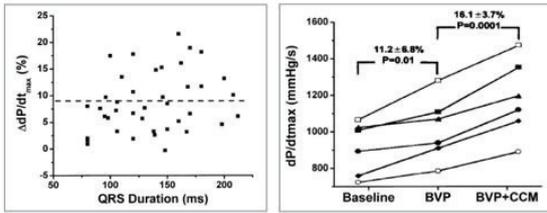
この時点で刺激を行い、実際に収縮力が増強するかどうかということ左室に挿入したミラーのカテーターを用いて必ず確認します。左室収縮期 dp/dt 値が 5%以上、増加しなければその場所は刺激部位としては不適切ということでリード植込み箇所を変更します。良い結果が得られなければ最終的に CCM を植え込まないこともあります。約 10%の症例では良い結果が得られなかったとの報告もあります。

2007年の報告ですが、イヌの心不全モデルとヒトの心不全症例でその効果を検討しています(図5)。イヌは2時間、ヒトは30分だけ CCM を施行しました。これは急性効果を検討した研究です。そうすると、イヌの場合は心臓の大きさが小さくなり、左室駆出率が増加しました(図5上)。ここで一つ強調したいのはこの治療によって心筋酸素消費量は増加していません。図5下に CCM の急性効果のヒトでの結果を示します。30分の CCM を施行したところ  $\Delta dp/dt$  の変化値は10%高くなりました(図5下)。ヒトの場合もイヌと同様に酸素消費量は変化させません。すなわち CCM は強心剤のように心筋酸素消費量を増加させる、

つまり心仕事量を増加させることはないということであり、これが CCM 治療の一つの利点であります。これをまとめたグラフを図6(左)に示します。左室(LV)ペースティングでは心筋酸素消費量は増加しませんが、強心剤であるドブタミン点滴においては心筋酸素消費量は増加してしまいます。CCM では左室ペースティングと同様に心筋酸素消費量が増加しない、むしろ低下することがわかります。さらに CCM の急性効果を検討した他のグループの報告でも CCM が左室駆出率(EF)を増加させ、左室収縮(ESV)・拡張(EDV)容積を減少させることがわかりました(図6右)。もう一つ、CCM が推奨される理由を図7左に示します。横軸は心不全症例の心電図のQRS幅、縦軸は CCM 後の左室 dp/dt の変化です。心臓再同期療法(CRT、あるいはBVPと略します)はQRS幅が広い症例には効果が高いですが、QRS幅が狭い症例ではその効果が少ないことが知られています。これに対して、図で明らかのように CCM はQRS幅に関係なく左室収縮性を増強させることができます。この研究では治療前とCRT(図中はBVP)治療後、さらに CCM を追加して行った

### Cardiac Contractility Modulation: 効果 2

Pappone C, et al. Am J Cardiol 2002;90:1307-13.



- CCMの心筋収縮力改善効果は、CRTと異なり、QRS幅に依存しない
- CRTに加えてCCM (15分) を行うことにより更なる増強効果が期待できる

図7

### Cardiac Contractility Modulation: 効果 3

● CCMの長期成績評価-人です: Slix G, et al. Eur Heart J 2004;25:650-5.

■ NYHA class III- 23名 (LVEF 22±7%) でQRS<120msの症例を対象にCCMを一日3時間、8週間継続.

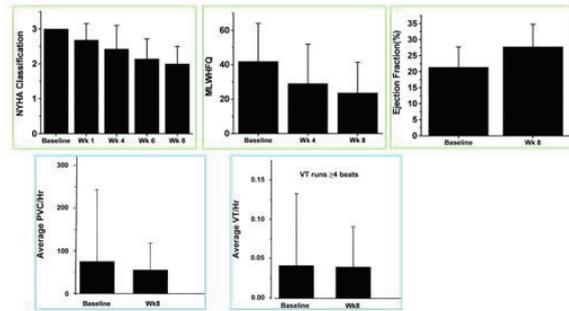


図8

### Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure

Borggrefe MM, et al. Eur Heart J 2008; 29:1019-28

- 166例: LVEF < 35% and NYHA Class II (24%) or III (76%)
- CCM- 7時間/日

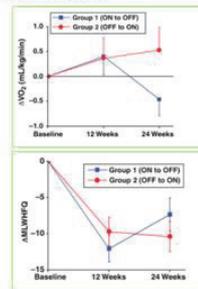
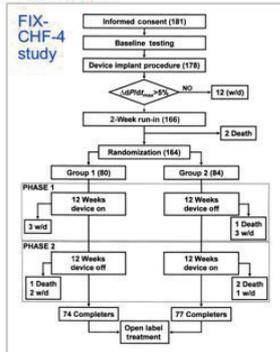


図9

### Cardiac contractility modulation electrical signals improve myocardial gene expression in patients with heart failure.

Butter C, et al. J Am Coll Cardiol 2008;51:1784-9.

- 11例: LVEF < 35% and NYHA Class III/IV
- Endomyocardial biopsies were obtained at baseline and 3 and 6 months thereafter.
- Expression of ANP, BNP and α-myosin heavy chain (MHC), the sarcoplasmic reticulum genes SERCA-2a, phospholamban and ryanodine receptors, and the stretch response genes p38 mitogen activated protein kinase and p21 Ras were measured.

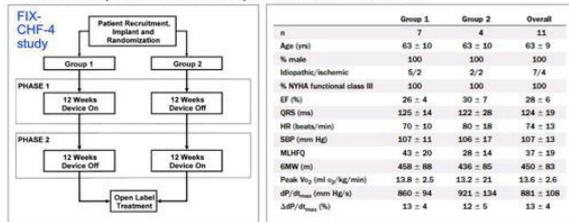


図10

際の急性効果を見ています (図7右)。CRTにより左室収縮力は増強していますが、CCMを追加するとさらに収縮力は増強することがわかります。CRTで心不全改善効果が不十分な症例においてはCCMの追加によりさらなる改善が期待できます。また、CRTではCRTを施行しても効果の出ない non-responder と呼ばれる症例が3割程度いることが知られています。このような症例に対してもCCMは効果を発揮する可能性があります。このことが、CCMを普及させようと頑張る理由の一つではないかと思えます。

さて、CCMの長期成績が2004年に報告されました (図8)。対象はNYHAクラスIII度、中等度の心不全症例で、平均左室駆出率が22%と低下、平均QRS幅は122msecと広くありません。1日3時間のCCMを8週間継続すると症状が改善してNYHA class、ミネソタの心不全スコア (MLWHFQ) も良くなりました。左室駆出率も増加しましたが、心室性期外収縮 (PVC)、心室頻拍 (VT) 数は増加させませんでした。このように長期効果を認めるとともにCCMには心室性不整脈の惹起・増悪作用はないということが示されました。

CCMは特にヨーロッパで実施が進んでいまして、CCMに関する研究報告はドイツからが圧倒的に多いです。FIX-4という研究結果を紹介します (図9)。これは、166例をCCM治療 (7時間/日) がオン、続いてオフの群、逆にCCMをオフ、続いてオンと群の2群に分類して12週間ずつ経過を観察してCCMの効果を検討した研究です。

その結果、CCMがオンの方がオフに比べて酸素消費量、ならびにミネソタの心不全スコア (MLWHFQ) が良くなることが示されました (図9左)。この研究でオフからオンにした群でオフ時にも改善効果が認められているのはプラセボ効果であろうということも述べてありました。

FIX-4研究の際に11症例で研究の前と後で心筋の biopsy を施行して、心不全に関連する遺伝子の発現状況を検討した研究結果を図10に示します。CCM治療がオンのときには心収縮力に関与する myosin heavy chain の発現が増加するのですが、オフにすると下がる。逆にオンからオフにするとその発現量が上がる。CCMをすることで収縮に関与する蛋白の遺伝子のレベルを改善することができるんだということを示しています。

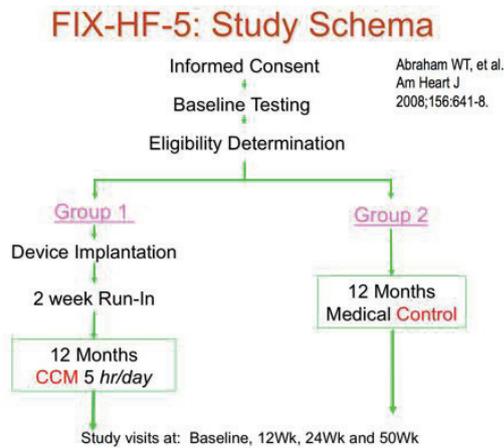


図 11

SERCA-2a に関しても同様な動態を示すことが示されました。

このような報告がこの後もいくつかあります。CCM が心収縮力の増強に直結する遺伝子の発現も引き起こすことが明らかになったことは、CCM 治療を推奨する要因の一つとなっていると思われます。

2008 年に FIX-HF-5 研究が行われました (図 11)。Group 1 は 12 カ月間、1 日 5 時間 CCM を行いました。これに対して Group 2 では最大限の内科治療 (OMT) を行っています。本研究では最大酸素消費量 (peak  $VO_2$ )、嫌気性代謝閾値 (anaerobic threshold [AT] 値)、あとミネソタの心不全スコア (MLWHFQ) を両群間で検討しました。その結果、CCM 群では最大酸素消費量と心不全スコアは改善したのですが、嫌気性代謝閾値改善は認めませんでした。結果として、CCM 群では OMT 群に比して最大酸素消費量と心不全スコアには有意な改善を認めましたが、嫌気性代謝閾値の変化値に関しては両群間に有意差を認めませんでした。

2011 年、FIX-HF-5 研究のサブグループ解析の結果が報告されました (図 12)。対象は左室駆出率が 25% 以上で NYHA クラスが III 度の症例です。この解析では CCM 群では OMT 群に比して最大酸素消費量、嫌気性代謝閾値、そして心不全スコアの全てのパラメータで改善度が高く、両群間に統計学的有意差を認めました。本研究では対象を絞ることにより、どういう患者に CCM がより効果が出やすいか、言い換えればどのような症例を CCM の対象とすべきかということを示したといえるのかもしれませんが。

CCM により収縮力の改善が得られるのかを確認するためには、実際に CCM の植込みの際に急性効果を検討しなくてはならないという煩わしさがあります。また、どのような症例に CCM を

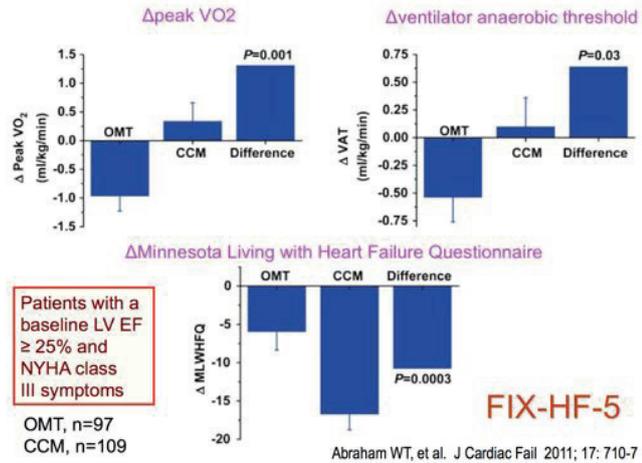


図 12

施行するのが最適か、そして一日の中で何時間 CCM を行うのが一番有効なのかについて不明である、などの今後解決すべき問題点があります。心室性期外収縮の際に間違っ CCM の刺激を行うと心室細動を惹起する可能性があるため CCM は洞調律の際にしか使用できません。また、先ほども述べましたが、CRT や ICD とは全く別の CCM 専用のデバイスを用いた治療となりますので、CRT や ICD の植込みである症例に CCM を植え込むと血管の中に多数のリードが入ることになり、血管が閉塞しないか、また複数のデバイスとリードが体内に存在することにより感染のリスクが増大しないかなどの懸念があります。現在はドイツを中心に臨床応用が行われていますが、世界に広く普及していないのはこのような理由も関与しているのかもしれませんが。

次に皮下に埋める Subcutaneous ICD (S-ICD) についてお話したいと思います。これは数年以内に日本でも使用可能となります。ICD は体内植込み型の AED で、本体のデバイスを前胸部に、リードを経静脈的に右室に留置します (図 13)。心室細動発症時には、本体と右室のリードとの間で除細動を施行、心室頻拍時にも同様に除細動、あるいは高頻度心室ペースングにて頻拍を停止させます。S-ICD は通常の ICD と同様にデバイスと専用のリード (9Fr)、そしてデータ管理や設定変更等を行うためのプログラマーから成ります (図 14)。S-ICD 用のデバイスは手のひらに入るサイズにまで小さくなってきました。最大 80J の除細動が可能であり、電池寿命は約 5 年です。除細動後のバックアップ機能としてのペースング機能も有しています。ただ、心臓外からのペースングであり、ペースングには高出力を要し患者様には大変苦痛です。したがって徐脈時のペースング目的としての使用は推奨できません。

S-ICD では、通常の ICD と異なり血管内では

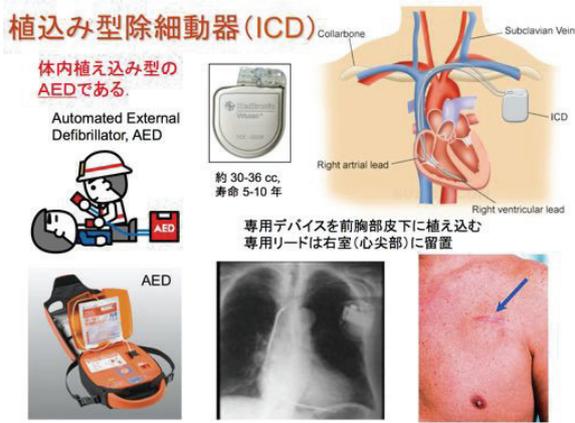
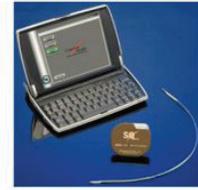


図 13

**S-ICD**

- **SQ-RX® Pulse Generator:**
1. 80J (delivered) biphasic shock
  2. Charge time to 80J ≤ 10 seconds
  3. 5.1 year longevity
  4. 30 seconds post-shock pacing
  5. Single electrode connection
  6. Full featured episode storage



■ **Q-TRAK® Subcutaneous Electrode**

1. 45 cm length
2. 8cm, 9Fr shocking coil
3. 2 sensing electrodes



図 14

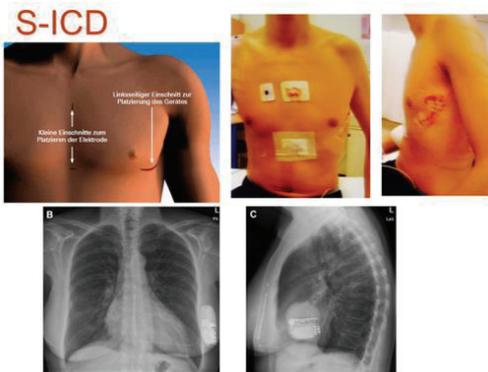


図 15

**経皮的 ICD : Subcutaneous-ICD (S-ICD)**

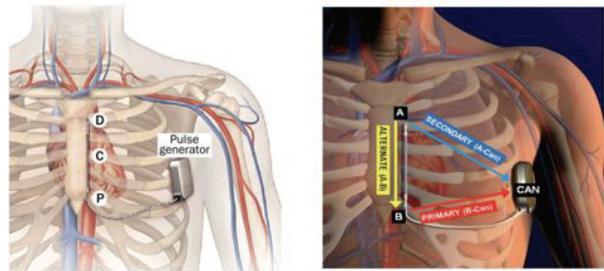


図 16

■ **START study**

Gold MR, et al. J Cardiovasc Electrophysiol 2012; 23: 359-66

**Transvenous and Subcutaneous Discrimination for Induced Ventricular and Supraventricular Arrhythmias**

	Specificity Results for Transvenous* and S-ICD Systems		
	Single Chamber	Dual Chamber	S-ICD
Appropriately withheld therapy	115	100	49
Inappropriate defibrillation	35	47	1
Specificity	76.7%	68%	98%

■ **Defibrillation threshold**

Bardy GH, et al. Engl J Med 2010;363:36-44.

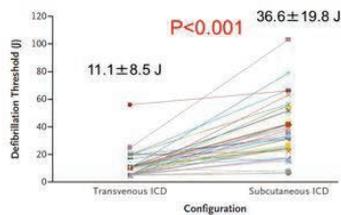


図 17

**Effective defibrillation: S-ICD**

- **Dutch cohort (118 pts), 45 events; 8 pts (6.7%)**  
100% detection, 98% 1<sup>st</sup> shock conversion  
1 patient → TV-ICD  
Olde Nordkamp, et al. J Am Coll Cardiol 2012; 60: 1933-39
- **German cohort (69 pts), 23 events; 3 pts (4.3%)**  
100% detection, 100% 1<sup>st</sup> shock conversion  
1 patient → TV-ICD  
Kobe, et al. Heart Rhythm 2013; 10: 29-36
- **EFFORTLESS (221 pts), 48 events; 13 pts (5.8%)**  
100% detection, 98% 1<sup>st</sup> shock conversion  
Liambase, et al. HRS 2012

図 18

なく左傍胸骨部の皮下にリードを留置し、本体は左側胸部皮下に留置します (図 15)。植込み後のリードの dislodge を防ぐためにリード固定用の糸を通す穴がリードに装備されています。局所麻酔下で植込み可能であり、植込み後の創部も図 15 に示しますように極めて小さいもので、現在の ICD の植込みよりも短時間に施行可能です (図 15)。

リードには 2 箇所センシング用電極がついて

おり (図 14 ; 図 16 左)、除細動は図 16 右に示すような 3 つの間で施行可能です。

2012 年、START study の結果が報告されました (図 17)。これは上室性の頻拍症に対して誤作動が起きないか、そして心室細動に対して適切な作動が施行されているかを検討したものであり、表に示しますように S-ICD では非常に適切な作動が行われ、誤作動も極めて少ないことがわかりました。一方、S-ICD の除細動閾値ですが、これは

### Factors to be considered

**Young patients**

- electrical disease
- congenital heart disease

**"Older" patients**

- ischemic heart disease
- dilated cardiomyopathy

**S-ICD** ● preserve vasculature  
● ↓ lead-related compliance

**Arrhythmogenic risk VT/VF**

- structural heart disease, annual rate ≈ 5 %
- electrical disease ≈ 2-3 %

- total mortality risk
- comorbidities
- number of device changes

**TV-ICD** ● ATP, poly. VT/VF vs. mono. VT  
● bradycardia pacing

**Primary prevention, S-ICD indicated (medicare)**

- 60% of DC-ICD implant ≠ no indication for bradycardia
- ≈ 4 % develops indication for bradycardia pacing

図 19

### S-ICD Candidate Selection

Favorable Factors	Relative Contraindications
Young and active	Recurrent monomorphic VT
CHD that limits lead placement	Bradycardia requiring pacing
Indwelling catheters	Indication for CRT
Immunocompromised	High risk for VT (e.g. sarcoidosis, ARVD)
Inherited channelopathies	Preference for remote monitoring

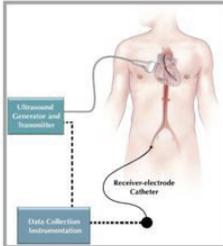
Rowley CP, et al. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012; 5: 587- 93

- Dialysis patient
- Inherited channelopathies= LQT, HCM, Brugada syndrome

図 20

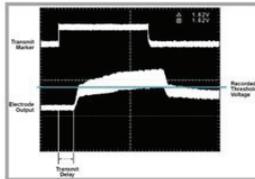
### Leadless pacing

- Ultrasound generator with an externally applied ultrasound transmission transducer
- Catheter incorporating a receiver electrode into the distal tip



(Lee KS, et al. J Am Coll Cardiol 2007;50:877-83)

- 6 Fr カテーテルに受信器と電気回路が内蔵され、超音波エネルギーを電気エネルギーに変える。
- Bipolar: 陽極(先端) - 4 mm の半球状のプラチナ・イリジウム電極と陰極- 2 mm のリング状のプラチナ・イリジウム電極が 1 cm 手前にあり。



EBR Systems, Inc., Sunnyvale, CA, USA

図 21

### Feasibility and safety of a novel technology for pacing without leads

(Echt DS, et al. Heart Rhythm 2006;3:1202-1206)

- 豚での実験：計30箇所（右房- 6, 右室- 13, 左室- 11）でペースング施行

	Overall results		Threshold results	
	N	Value	N	Value
Electrical pacing output (V)	27	1.4 ± 0.6	27	1.4 ± 0.5
Ultrasound-mediated pacing output (V)	30	1.8 ± 0.9	17	1.3 ± 0.4
Mechanical index	30	0.6 ± 0.4	23	0.5 ± 0.4
Thermal index in soft tissue	30	0.007 ± 0.009	23	0.005 ± 0.009
Thermal index at tissue/bone interface	30	0.8 ± 1.2	23	0.8 ± 1.3
Transmit-to-receive distance (cm)	30	11.2 ± 2.4	23	11.0 ± 2.5

- 2本のカテーテルを用いて両心室ペースングも施行できた。
- 術後の組織検査にて機械的、あるいは高温による傷害は認めなかった。

図 22

従来の ICD に比べて大きいものとなっています (図 17 下)。図 18 に現在までに報告されている S-ICD の心室細動の検出率、ならびに除細動率を示しますが、極めて良好であることがわかります。

S-ICD の適応に関して図 19、図 20 に示します。簡単に言いますと、若年の症例、先天性心疾患合併例で心臓内へのリード留置が困難な症例、既に血管内にリードが挿入されており、追加リードの挿入が困難である、あるいは閉塞が危惧されるような症例、致死性の不整脈として心室細動が主であり、抗頻拍ペースングを要するような心室頻拍の発症の可能性が少ない症例、免疫抑制剤などを使用中で易感染性がある症例、あるいは血液透析症例で血管内にリードを挿入したくない症例、等は S-ICD の良い適応ではないかと思われます。一方、静脈内にリードは挿入しませんので、徐脈も合併してペースングも行いたい症例や CRT を行いたい症例は適応となりません。

最後にリードレスペースングについてお話ししたいと思います。超音波プローブを用いて肋間より心臓内に超音波を送り、心臓内に留置した専用リードでこの超音波を受診して、それを電気エネルギーに変換して心臓をペースングするとい

うものです (図 21)。ブタを用いて行われた初期の実験では右房、右室、左室でペースングが可能であり、副作用や合併症も認めなかったことが報告されました (図 22)。システムの模式図、超音波送信機、および超音波を受診して電気エネルギーに変換してできる専用の電極カテーテルを図 23 に示します。

実際にリードレスペースングにおいて、胸壁からの超音波エネルギーが電気エネルギーに変換されて、その電気刺激により、全く問題なく血圧と脈拍がしっかり記録できたことも報告されています (図 24)。リードレスペースングでは超音波エネルギーを肋間から心臓内に送るため、仰臥位、立位、深呼吸時など、想定されるあらゆる体位においても超音波が心臓内で受信可能であることを確認しなくてははいけません (図 25)。ただ、研究ではしっかりと事前にいろいろ体位などの条件を変えて詳しく検査をすれば特に問題なくいかなる体位でもペースングが可能であることが示されました。

リードレスペースングの問題点として、1) エネルギー転換効率が 0.03~0.07% と極めて低く、また電池寿命は 10 日と短いこと (ペースメーカ

### Leadless pacing

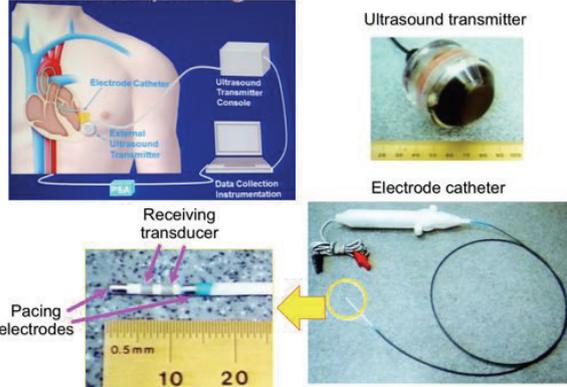
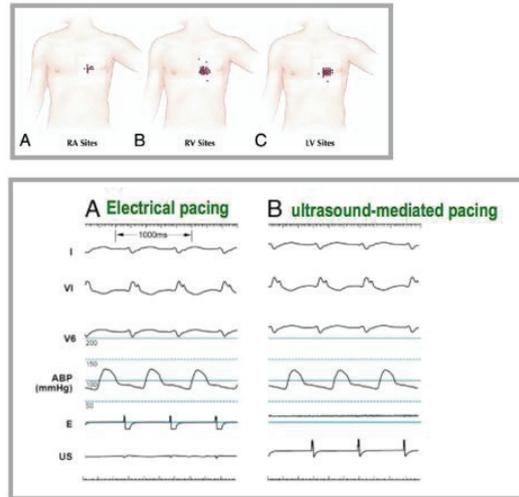


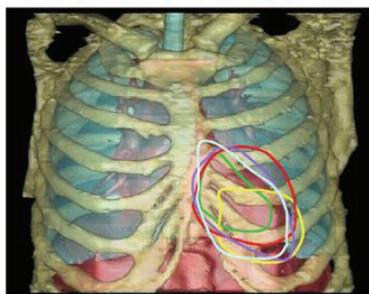
図 23



(Lee KS, et al. J Am Coll Cardiol 2007;50:877-83)

図 24

### Acoustic Windows



Determined from CT scan: — Supine & full inspiration  
 Determined from clinical testing:  
 — Supine — Leftward tilt  
 — Rightward tilt — Upward tilt  
 (Lee KS, et al. Heart Rhythm 2009; 6: 742- 8)

図 25

### Wireless Cardiac Stimulation System (WiCS®)

EBR Systems and Cambridge Consultants have developed a leadless pacemaker system for patients with advanced heart failure.

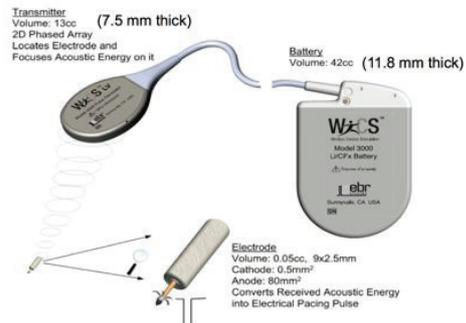


図 26

一は 90%で平均寿命は 7 年)、2) 上記のように姿勢などにより acoustic window が変わり、心筋捕捉に影響する可能性があること、さらに 3) 一度に心臓内の複数の部位をペースングする機材の開発がまだできていないので、心内の一箇所のペースングしかできないこと (もし心内の複数の部位を一つのデバイスで統率して刺激することができなければ、DDD モードなどの複雑なペースングは施行不可能である)、4) 超音波機器により組織の発熱や凝固などの副作用を起こす可能性があること、などが挙げられています。

これらの問題点のためか、この数年間は、本法に関する大きな報告はなかったのですが、最近ベンチャー会社が図 26 に示すようなリードレスペースングのシステムを開発しました。超音波伝播装置とそれにつなぐ、皮下に植え込む電池、ならびに心内に留置する電極 (9×2.5mm) です。

通常のペースメーカーを植込み、リードレスペ

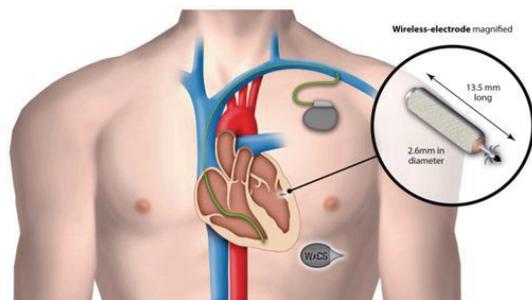
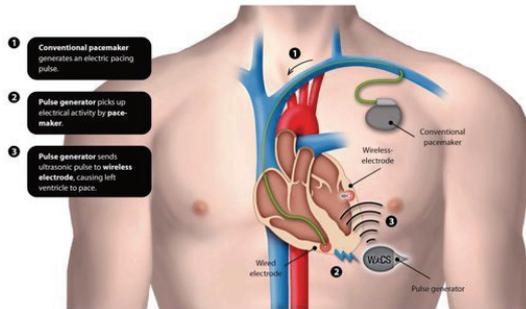


図 27

ーシングを専用のデリバリーキットを用いて経大動脈的に左室内にデリバリー用カテーテルを挿入して左室心内膜側から電極を植込みます (図 27、図 28)。実際に植え込んでいる際の写真を図 29 に示します。最終的には心臓内 (左室) にペースング用の電極だけが残ることになります。例



The delay between RV and LV stimulation is nominally 3 ms.

図28

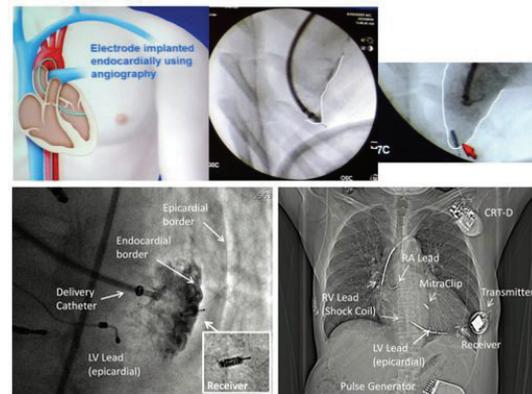


図29



Histological characterization of 33 electrodes chronically implanted in 17 sheep and analyzed at 30, 45, or 90 days showed the absence of thrombosis formation, dislocation or embolization, or myocardial injury. After 90 days, the electrode was completely endothelialized. Echt DS, et al. Heart Rhythm 2010; 7: S451-2.

図30

例えば通常のペースメーカーから右室をペースングすると、この超音波の伝播装置はそれを感知して左室に刺激を送り、わずか3msのdelayで左室内の受信機は左室を刺激することができるようになっていきます。3msとほんとうにわずかな遅延ですので、通常のCRTと同様にほぼ同時に両心室のペースングをこのシステムを用いて施行することが可能です。CRTでは左室の電気刺激を心内膜側から行った方が心外膜側から刺激を行うよりもより大きな収縮改善効果が得られることが知られています。したがって、心外膜側からの左室ペースングを用いた従来のCRTよりも左室心内膜側からペースングを施行するリードレスペースングを用いた本法のほうがより大きな効果が得られる可能性があります。

動物実験では90日ぐらいで左室に留置した電極の周りが内皮で覆われ、血栓なども生じなかったことが示されました(図30)。また、2013年、ヒト3例への治療例が示されました。このリードレスペースングシステムを用いたCRTを施行したところ、6ヵ月後の評価において臨床症状の改善と心機能の改善が得られたことが報告されました(図31)。今後さらに発展、普及して行く可

First-in-man implantation of leadless ultrasound-based cardiac stimulation pacing system: novel endocardial LV resynchronization therapy in heart failure patients.

Auricchio A, et al. Europace. 2013 May 23. [Epub ahead of print]

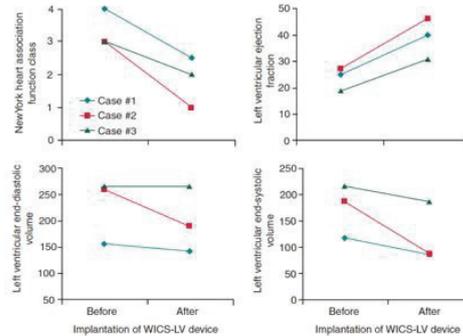


図31

能性があると思われます。

以上、新たなる概念のデバイス治療として、CCM、S-ICD、そしてリードレスペースングについてお話しさせていただきました。

座長 冨田先生、デバイス治療の最新というか、未来の姿についてお示しいただいてありがとうございます。ただいまご発表にご質問、コメント、その他はございませんか。冨田先生、一番最後にリードレスペースメーカーの話をなさいましたが、それは臨床応用が間もなく始まりそうな電池式のリードレスペースメーカーとはまたちよっと別のものということでしょうか。

冨田 先生が指摘されたものと同一か、あるいは別のものかについてはよくわかりません。今日ご紹介したシステムでは電池は超音波発生装置の近くの皮膚に植え込むこととなります。そこは有線です。無線で飛ばすではありません。トランスミッターを心尖部辺りの左前胸部の皮下に置いておいて、そこから超音波を送り、左室内に植え込んだ電極からペースングをおこないます。

**座長** S-ICD はメドトロニック社とかでいま治験を行っている、あれとはまた別のものですか？

**茅田** おそらく別のものではないかと思えます。S-ICD は現在いろいろな会社が開発を進めていると思います。値段が高価になるのではと心配はしています。

**座長** ありがとうございます。茅田先生、どうもありがとうございました。時間もだいぶ押していますので、座長の不手際で申し訳なかったと思います。ご参集いただきました先生方に大変感謝申し上げます。どうも今日はありがとうございました（拍手）。

## 講座

第34回総会ランチョンセミナー  
心電図、温故知新

田中 義文\*

座長は、日本医科大学麻酔科学講座の坂本篤裕先生です。坂本先生、よろしくお祈いします。

**座長** ランチョンセミナーを担当させていただきます。今日のテーマは、「体表心電図、温故知新」といただいております。講師の先生は、京都府立医科大学名誉教授、そして現在は草津総合病院の参与でおられる田中義文先生でございます。田中先生は麻酔科医ならみなさまよく御存じの方です。また、この循環制御医学会の立ち上げに参画された先生方は非常によくご存じだと思います。抄録の下の方に略歴がございますので、簡単にご紹介させていただければと思います。

田中先生は昭和47年に京都府立医科大学を卒業されまして、11年後にはもう京都府立医科大学の講師、それから1年後に助教授、そして平成2年に教授になられております。もう約20年間にわたりまして京都府立医科大学の麻酔科の教授をされております。コンピュータの臨床応用の先駆けと言え、もう皆さん、分かると思いますし、それから体液代謝等のいろいろな水分の移動、そういったいろいろな研究をされている中で、すべてにわたって田中先生が一貫されているのが、いわゆるいろいろなテクノロジー、あるいは臨床の物事の機序を解き明かすということにこだわって研究されてきた先生、理論派の先生でございます。昨年、最近興味を持たれています心電図の波形、「成り立ちから理解する心電図波形」という本を学研メディカル秀潤社のほうから出版されまして、私も買わせていただきましたが、非常に面白い内容でございます。今日はその中からまた違った切り口で話を伺えるということで非常に楽しみにしてまいりました。田中先生、よろしくお祈いいたします。

**田中** 坂本先生、ご丁寧にご紹介いただきましてありがとうございます。それから、本学会長で

おられる重見先生、このような機会をいただきまして本当に感謝しております。

それでは、心電図のお話をさせていただきます。心電図というのはもう皆さん、よくご存じですから、京都府立といえども、捏造したデータやら画像を反転したりすればすぐばれるので、今日は絶対ないです。(笑い)

心電図の話ですが、1903年アイントーベンがヒトで心電図を測定しました。その後1930年代にウィルソンが標準12誘導を考案し心筋梗塞、狭心症、WPWなど、今日診断で利用している心電図の殆んどが明らかになりました。そのときに作成された教科書というのが、いまだに脈々と受け継がれているわけですから、何とかしなければならぬというのが私の教科書作りのモチベーションです。

歴史を見ると、心電図は心筋の電気現象として一番はじめに発見されました。その理由は簡単に測定できたからです。しかし、心電図が心筋の細胞外電位であることに気づくことなく臨床診断学として心電図学が発展してきたように思います。

では細胞内電位がいつごろ測定できたかという、1944年、ホジキン・ハックスレーがgiant axonの中に銀線を入れて測定したんですね。心電図の発見から40年後です。そして、1949年にマイクロエレクトロードがようやくできた。50年代にホジキン・ハックスレーがボルテージクランプをやった。そして78年にパッチクランプ、80年代、先ほどにもありましたけれどもシシリアンギャンビット、90年イオンチャンネルの分子構造、QT延長症候群の遺伝子的な解明、それからデバイスとしては心腔内マッピングが2000年ぐらいにできて、昨日の懇親会で少し教えていただいたんですが、福井医科大学循環器内科は心腔内マッピングとAFの積極的な治療を大変されているということで、われわれ、うらやましいなと思って、いろいろとお話を聞かせていただきました。

\*京都府立医科大学大学院名誉教授、草津総合病院参与

## 体表心電図

- **上にR波の正常体表心電図を記述せよ。**  
配点: P波 30点、QRS 30点、  
T波 30点、  
全体の美しさ 10点。
- **時相を合わせて心室筋細胞内電位を記述せよ。**  
(待ち時間 30秒)

図1

図1に注目してください。いままで、僕が学生に授業してきた図です。「心電図、正常心電図を書いてみなさい、とにかく書きなさい。上にR波の正常心電図を書いてください」いま書いていただいても結構ですけれども、「それが書けたら、時相を合わせて心室筋の細胞内電位を書きなさい」ということで授業を始めます。だいたいこれで、その学生の実力が分かります。皆さんもこのようにしていただければ良い授業になると思います。

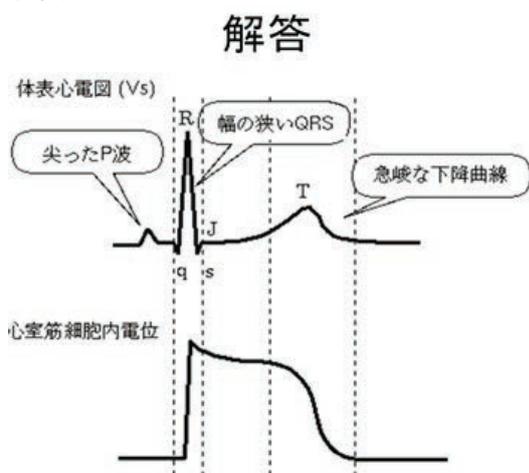


図2

図2が答えです。P波は尖っていなければなりません。QRSは幅が狭い。s波の終了点(J点)は基線上に位置し、不連続な折れ線である。続くT波は、なだらかに上昇し、急峻に下降する。左右対称形のT波は間違いです。

心室内細胞電位の立上りは、このq波の立ち上がりの直前です。とにかく活動電位が出ないことにはq波はできませんから。そのような考え方を拡大しますと、q波の直前から、s波の終了時点までの間にこの0相を書いていただかなければいけないことになります。3相は適当にT波のとこ

ろで書いていただければよろしい。そうすると、q波、R波、s波それぞれに心筋の活動電位ができるわけですが、それを時間軸に鳥瞰図風に書いてみましょう(図3)。

### 心筋相互の電位差が心電図を作る

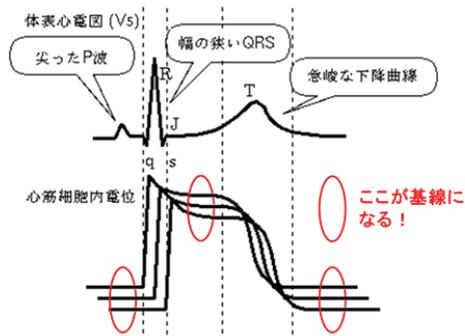


図3

### 心筋細胞内電位を矩形波に、

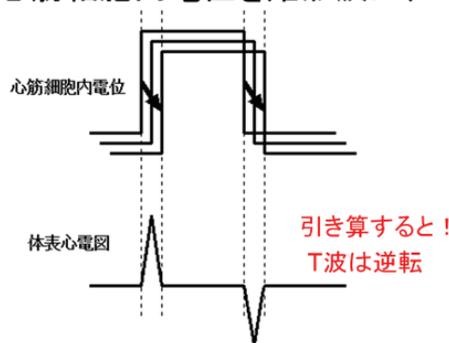


図4

心電図と活動電位との関係に注目すると、確かに活動電位0相の急峻に上がっているところは不連続な直線で急峻なQRSができる。なだらかに再分極する活動電位3相のところは、なだらかなT波に対応します。楕円で示す基線部分は心電図でも基線です。脱分極2相に相当する部分も心電図では基線に戻ります。この図から、心筋相互間に電位差の生じる部分は心電図波形が出現し、静止電位であろうと、脱分極状態であろうと、心筋相互に電位差が無ければ心電図は基線に戻る性質があることが分かります。

そこで、心筋活動電位と体表心電図との関係を調べるために活動電位を単純な矩形波に代用して考えます。図4がそれです。まず、これらの活動電位を加算すると、大きな矩形波になるだけで、STセグメントは作成できません。引き算すると、同一電位は基線に戻りますからSTセグメントが作成できます。しかし、QRSに相当する部分は

## 最初に興奮した心筋が 最後に終了!

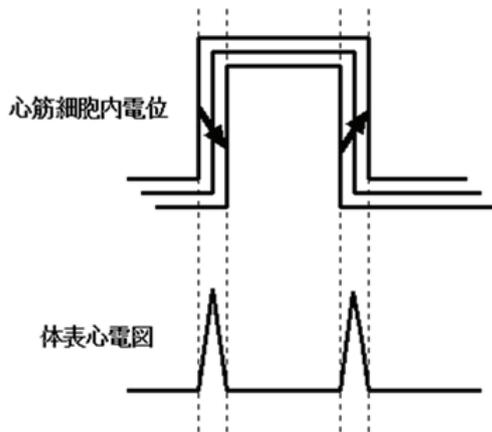


図5

## 心室性期外収縮はT波が逆転

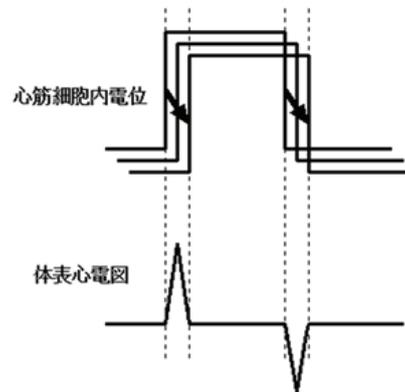


図7

## 多源性期外収縮

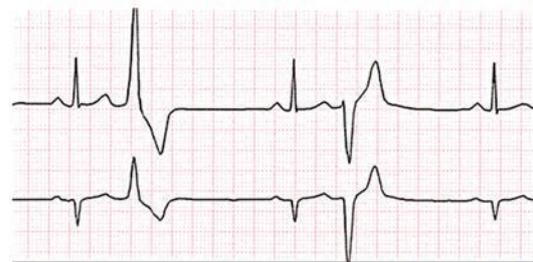


図8

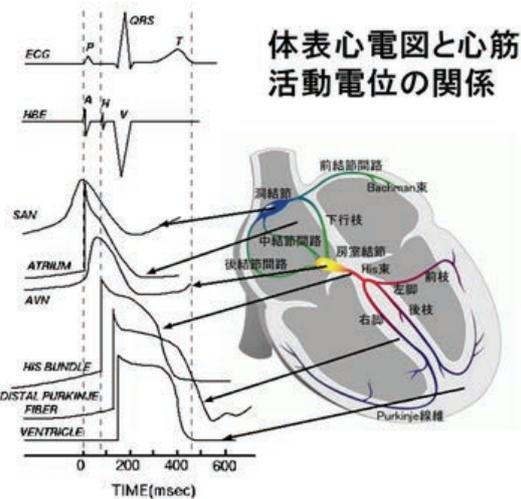


図6

上向きの波形になるが、T波に相当する部分を引き算すると、下向きのT波になります。つまり心筋再分極が脱分極と同じ順番であれば逆転T波になることがわかります。引き算ルールを使って、逆転T波にならない活動電位は図5に示すように、最初に興奮した活動電位は最後に再分極しなければならないということが考えられます。これなら、陽性T波が出現します。

本当かということですね。洞結節、房室結節、Purkinje fiberの順に活動電位が生まれ、そして一般心筋の活動電位が発生します。Purkinje fiberが脱分極してから心内膜側近傍の一般心筋が興奮し、その興奮が心外膜側へと伝播します。再分極に関しては、一般心筋の方が早く再分極し、Purkinje fiberが遅れていることが分かります。Purkinje fiberは心内膜側電位に相当し、最後まで

収縮を維持してくれる、大変けなげな能力を持っているわけです。そうすると、先ほどの話とうまくつじつまが合います。Purkinje fiberの興奮を心内膜側電位、そして一般心筋の興奮を心外膜側電位ということにすると、なるほどT波は上向きになります。心内膜側心室筋は収縮期の最後まで収縮を維持しますから、うまくラプラスの法則を利用していることになります。一方、T波の逆転は心筋障害の代表的な所見ですが、ラプラスの法則が利用できていないことになり、駆出率(EF)が極端に低下するのもうなずける話です。

そうすると心室期外収縮はPurkinje fiberを介さず、一般心室筋の突然の脱分極ですから、図7に示すように、当然初めに脱分極したものが最初に再分極するでしょう。そして、最後に脱分極したものは一番最後に再分極します。そしてその結果は、必ず上向きのRだったら下向きのT波にならないといけない。下向きのRだったら、上向きのT波にならないといけない。必ずT波は逆転するということになります。

本当かなというので、多源性期外収縮を測定してみました。図8に示します。始めは正常心電図です。次に、上向きのQRSになれば下向きのT

### こだわりの正常心電図

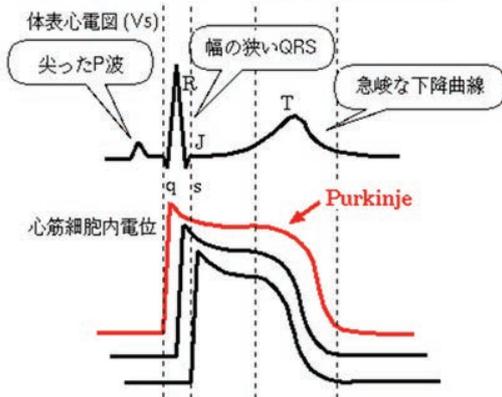


図9

### 心電計

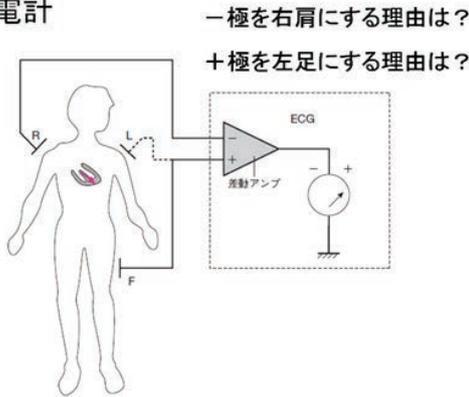


図10

波。まだ正常波形。下向きの QRS になると上向きの T 波。「なるほど、理屈どおりだ」ということになるわけです。さらに重要な所見は QRS 幅が広がると、心電図の振幅が大きくなります。また、ST セグメントがなく、R 波から直接 T 波に移行します。これは全ての心室筋が活動電位 2 相で揃うことなく再分極に移行していく状態を示します。また、単に拡張時間が短いという理由だけでなく、ラプラスの法則が利用できないために、必ず心室期外収縮では小さな脈波になります。

ということで、僕のこだわりの正常心電図というのは、とがった P 波。これはなぜとがっているかということ、心房筋の活動電位 0 相の脱分極波形が見えているということで、心室筋でいえば QRS 波に相当します。心房筋の再分極波形は Ta 波と呼び、陰性 T 波ですが、通常心室筋の QRS と時相が一致するために見ることはできません。しかし、ST 下降との鑑別診断に必要な知識ですから重要です。そして、幅の狭い QRS がなければいけない。続いてならかに上昇する T 波があって、急峻に下降線を示して基線に戻ります。

殆どどの心電図教科書の説明  
脱分極波が+極に向かう。

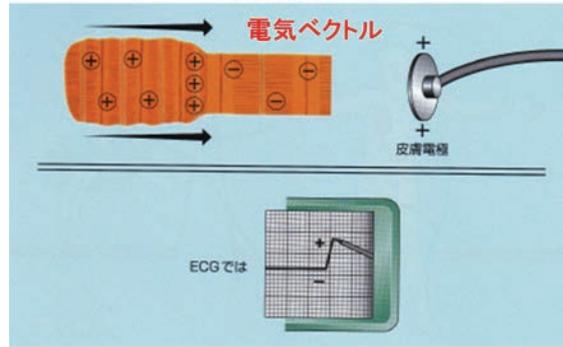
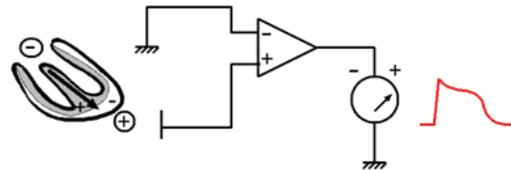


図11



これが真実なら心外膜側脱分極波形が観測される。  
心室中隔興奮が生じてても、心尖部は静止電位のままである。  
したがって、QRS 波形は観測されない。

図12

次、心電計を考えます。一端子は R 電極、+端子は F 電極に接続します。従来の話ではこのベクトル、つまり心尖部に至るベクトルがあるから上を向くんだということになっていましたよね。つまり、図 11 に示す絵、これは有名な本から引き出したものですが、心筋が脱分極します。その部分を+記号で示しています。そして、その右側の心筋はまだ静止電位で-記号で示しています。そしてこの電気ベクトルがずっと進んでいく。その向かう側に+端子が待ち受けている。この電気ベクトルが心電図ではプラスに振れるんだという説明をしています。もし、この絵が真実だったら、次の図 12 に示すように、脱分極電位が心外膜側に到達した段階で見えるはずだろうということになります。そして、心室中隔だけの興奮は心外膜側はまだ静止電位のままですから QRS は見えない。心外膜側表面に電気が到達した時にだけ、活動電位がそのまま見える。こういう説明になります。

実際は、どんなアンプを使っているかということ、図 13 に示すように普通の単極誘導。それから、差動アンプである双極誘導というのを使います。差動アンプとは、+端子にプラスの電位が入ってくればプラスになります。-端子にプラスの電位が入ればマイナスのほうに振れます。そういう性質を持っています。つまり、プラスの入ってくる信号からマイナスに入ってくる信号を引き算し

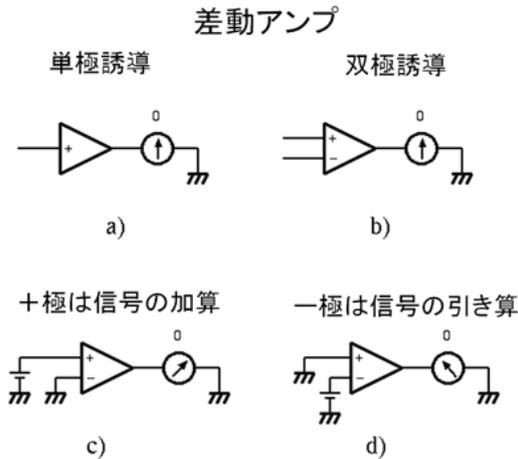


図13

胸部誘導は双極誘導の派生であり、単極誘導ではない！

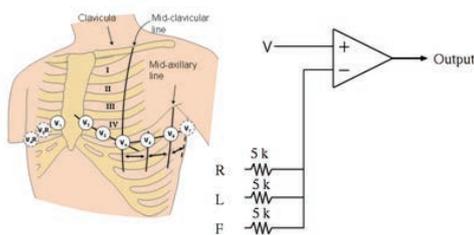


図14

ます。もし、+端子、-端子共に同じ電位が入力されていると、それはちょうど引き算されて、出力はゼロになります。こういう立派な性能を持っているわけです。ですから、心電図はハムに悩まされることなく測定できます。ハム信号はプラスにもマイナスにも同じ信号が入ってきますから、相殺されるわけです。

先ほども少し述べましたが、単極誘導についてです。胸部誘導は単極誘導だと書いてありますが、実は図14に示すように、R極、L極、F極の電位を5kΩ抵抗で結合し、それらの電位の平均値をマイナス端子に接続しています。そして+端子にV誘導を運んできます。ですから、胸部誘導は単極誘導と言っているけれども、双極誘導の派生にしすぎません。そのことも覚えておいてください。だから、図11に示す絵はちょっとおかしい。こんな絵は描くべきではないと僕は思っています。

もう一つ、先ほどの電気ベクトルという言葉がありました。図15に示す教科書は少しよくなっています。心内膜側、心外膜側の心筋が描かれ、心内膜側の活動電位、心外膜側の活動電位も描かれています。左側の図に注目してください。心内膜側から心外膜側に電流が流れるからプラスのR波が振れる。そして、もし心内膜側のほうが先に

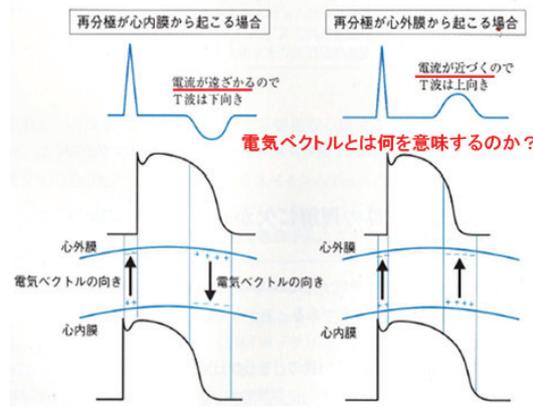


図15

**重要 イオン移動による濃淡電池(1)**

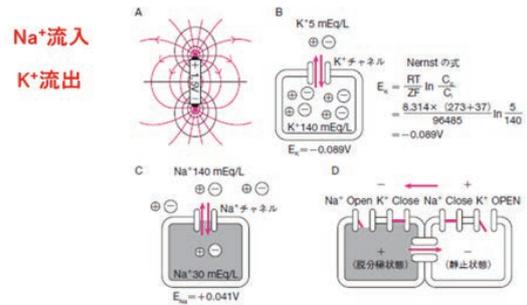


図16

再分極し、心外膜側が脱分極状態であれば、電流が内側に流れるためにT波は下向きになる。そして、右側の図、これは正常波形です。心内膜側の脱分極電位がしっかりと最後まで残っているために、上向きのT波になる。この理屈はいいわけです。ところが、電気ベクトルの向きがプラスからマイナスのほうに電流が流れるとか、電流が遠ざかる、電流が近づくなどの表現は、気分が悪いですね。もし心筋細胞間に電流が流れるとなると、脂質二重膜の絶縁性の性質というののどのよう解釈するのか。心筋細胞間にコネキシンと呼ばれるホールがあります。そのホールを通して心電図が形成されるほどの電流(陽イオン)が流れるのかという、生理の本質に関わる疑問点がここに描かれています。そもそも心電計は電流計ではなくて、電圧計です。測定しているのは心筋に流れる電流ではなくて、細胞外液に流れる電流で生じる電圧降下を測定しています。したがって、この説明は間違っていると僕は思います。

図16に注目してください。Na<sup>+</sup>イオンが細胞内に流入することによって脱分極が発生します。K<sup>+</sup>イオンが細胞内から流出することによって静止電位に戻ります。そのことはご存じですね。図16Aに注目。ここに生理食塩水があります。1.5V

の電池があります。では、1.5Vの電池の+極の周りの電位という、これは+です。そして一極の周りには-の電位がある。そして電流はこういうふうに加から-へ流れます。当たり前ですね。高校の実験で電位分布を測定されたと思います。ところが、イオン移動における濃淡電池はそうではないんです。つまりネルンストの方程式に従って、もしここにNa<sup>+</sup>イオンが入れば、細胞内電位は+になるけれども、細胞外電位は-になります。K<sup>+</sup>イオンが流出すれば、細胞内は-の静止電位になり、細胞外液は+になります。電流が流れる場所は細胞外液のところだけです。それぞれのイオンチャネルの開口による電位変化を図16B、Cに示します。図16Dは2個の細胞がコネキシンで連結されており、左が脱分極状態、右は静止状態です。脱分極、再分極は細胞それぞれのイオンチャネルの開閉で作成され、細胞外液には電位勾配で電流が流れます。しかし、コネキシンのところで逆向きの電流ループを作る必然性はまったくありません。コネキシンが有ろうと無かろうと細胞周囲の細胞外液には電位勾配に従って電流がながれますが、細胞内に逆向きの電流を作る必然性はまったくありません。但し、ごく微量の陽イオンは流出すると言われています。このことをしっかり覚えてください。

図17は、どの生理の教科書にも書いてある図で、細胞外電位の測定原理です。興奮が左から右に伝搬する様子と細胞外電位の変化を示します。下に細胞外電位の時間的推移をグラフに示しますから、理解できると思います。これは間違いありません。この考え方を心室筋で描くと図18になります。

図18は、心室筋を心内膜側と心外膜側の2層で区分しています。静止状態であれば白ぬき、脱分極状態であれば網掛けで区別します。左側の馬蹄形の口の方は心基部で、そこに心電図の一極を、右側の馬蹄形の底の部分は心尖部に相当し、+極を近づけます。右肩と足に装着する電極に相当します。(1)はA:静止状態、B:心内膜側の興奮、C:心外膜側に興奮の伝播、D:先に心内膜側の再分極の図です。下に心電図らしからぬ矩形波で示していますが、T波の逆転が生じています。図17と同じ結果です。(2)はA~Cまでは(1)と同じですが、D:で先に心外膜側心筋の再分極が生じます。このようにすればT波は正常の上向きのT波になります。

図19は図18の(2)を少しほんとはしく心室筋と心電図波形にただけで、意味する内容は同じです。R波の作成過程をさらに詳しく述べると、心内膜側心筋興奮により心腔内細胞外液が-に帯電します。一端子に-電位が加電されるから結果は+になり、R波の上昇部分が作成されます。

### 重要 イオン移動による濃淡電池(2)

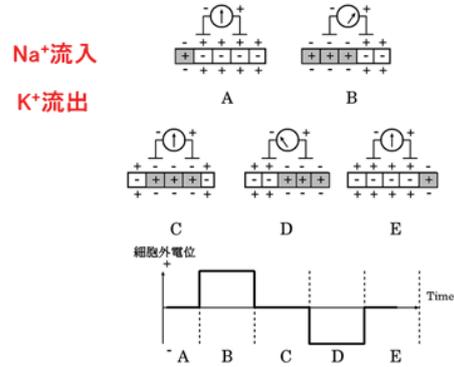


図17

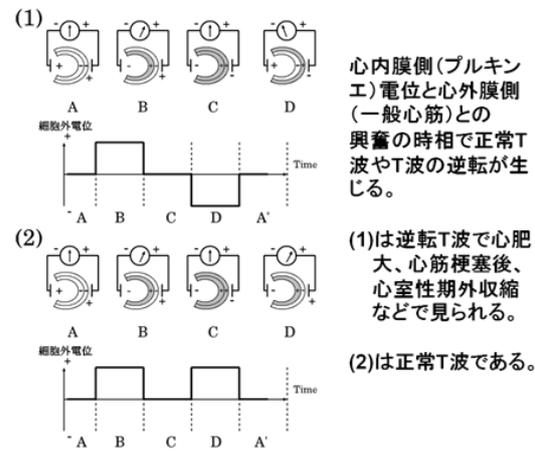


図18

### 心室筋の細胞外電位(2)

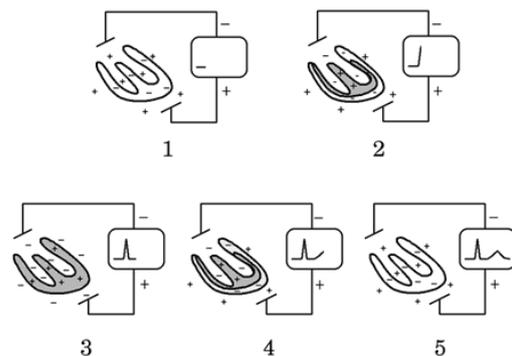


図19

ほどなく、心筋興奮の一部が心外膜側に到達し、その近傍の細胞外電位が-に帯電します。その段階で+端子に-電位が入りますから、R波の下降が始まります。そして全ての心筋が興奮すると心電図は基線に戻り、STセグメントを形成します。T波についても上昇過程と下降過程を分離して同様に考えると理解できると思います。

## 第II誘導の本当の意味(1)

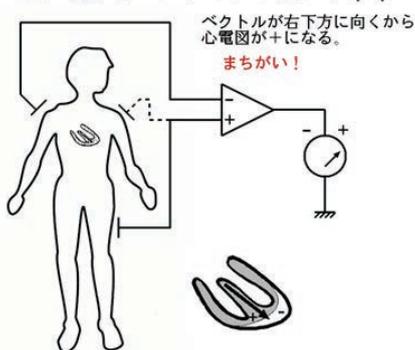


図20

## 第II誘導の本当の意味(2)

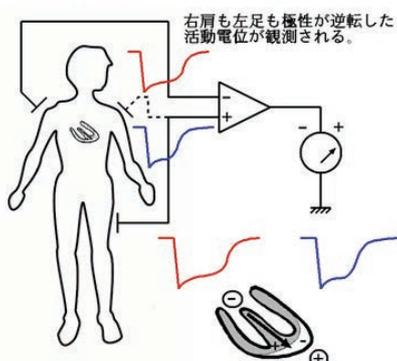


図21

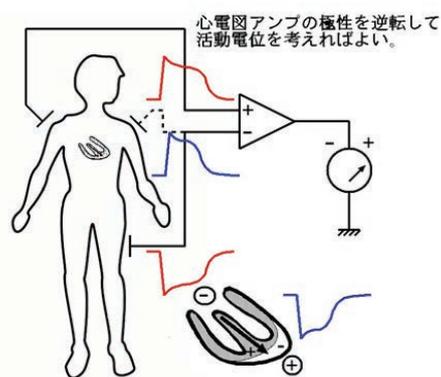


図22

図20は従来から説明されてきた説で、心筋興奮ベクトルが心室中隔を通過して足に向かうから+になるという話です。細胞外電位のことを考えると、どうもこの説明は間違っているなということになります。図21は、いままで説明してきた原理をそのまま適応します。細胞内電位の逆転波形が細胞外で発生します。右肩も足の電極も逆転した細胞外電位が測定されます。われわれは細胞内電位を測っているのではなくて、細胞外液の電

## 研究

## 心内・外膜再分極過程とT波の極性に関する実験的検討

(1982年11月15日 原稿受理)

\*徳島大学医学部第2内科  
(〒770 徳島市蔵本町2-50-1)

心電図 Vol.3 No.4 1983

樋口隆久\* 井上博之\* 高橋 学\* 寿満裕司\*  
中屋 豊\* 仁木敬晴\* 森 博受\*

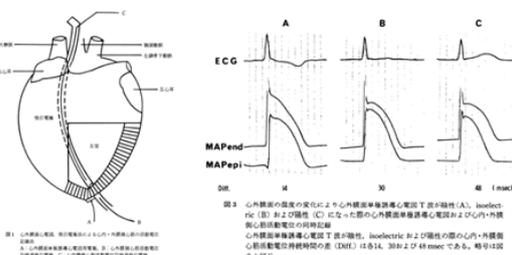


図23

位を測っているわけですから必ず逆転波形になります。そして心電計は、この逆転波形から逆転波形を引き算します。そうすると細胞外電位の差、すなわち心電図波形になるわけです。そこで、逆転波形から逆転波形を引く理屈はちょっと理解しにくいので、アンプの端子をひっくり返します。また、入力信号も逆転します。図22を見てください。そうすると何が言えるかということ、+端子の信号である心内膜側電位から-端子の信号である心外膜側電位を引けばそれでいいじゃないかということになります。ですから、必ず心電図というのはこちら側のF極は+端子にしなければならない、右肩のR端子は-端子にしなければならないという理屈が理解できます。

ではこの活動電位の理論は本当かというのでいろいろ文献を調べました。そうするとすごい論文を発見しました。図23を見てください。これは徳島大学の樋口先生のグループの仕事ですが、サクシオンポテンシャルというものがありまして、細胞内電位を直接測定できる電極です。これを心筋表面にあてて、吸引すると、電極が細胞外液と接触することなく、心筋電位が測定できます。図に示すように心内膜側と心外膜側の両側で測定します。なんときちんと心内膜側では高いスパイクのPurkinje電位が測定されています。そして心外膜側では、一般心筋に似た波形が測定されています。右図のCは正常体温で、体温を下げていくとT波はフラット。そして、もっと体温を下げると、逆転心電図が生まれています。引き算から引き算をするんだなどということは書いてありませんでしたが、僕が考えていたことが1982年にはすでにこの仕事はできていたんだとあらためて感心しました。

図24を見てください。赤で書きました細胞内電位から細胞外電位を引き算すれば心電図が生まれます。図Aは正常心電図です。ここで心外膜側活動電位が早く再分極したらどうなるかを考え

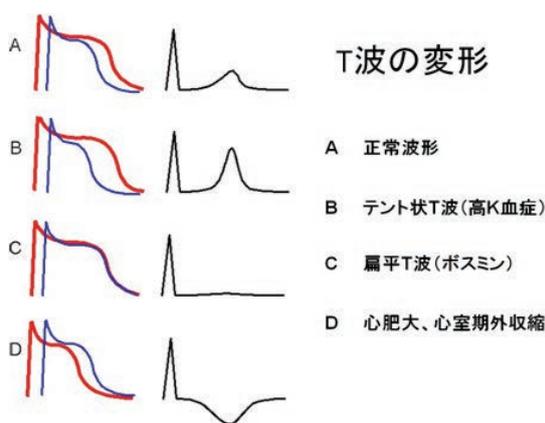


図 24

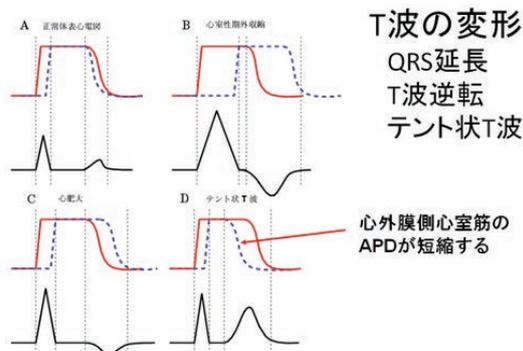


図 25

ます。当然心内膜側活動電位との再分極相での差が大きくなります。従って、図 24B に示すようにテント状 T 波が書けます。これは危険だということでポスミン投与します。そうすると、ときどき経験しますが、頻脈と共に T 波がなくなったような波形が見えます。それは心筋間の興奮と再分極の伝播速度が早くなり、再分極の時相が一致するために T 波がほとんど見えなくなるのだと説明ができます。それから、心肥大や心室期外収縮などで、心筋間の興奮伝播時間が遅延すると、T 波が逆転するなど、これらの現象の全てが「心内膜側活動電位より心外膜側活動電位を引き算する」という統一理論でうまく説明できます。

図 24 に示した現象を時間軸を合わせて、表示しました。A は正常心電図、B は心室期外収縮、C は心肥大、D はテント状 T 波を示しています。

ST 上昇と ST 低下も心内膜側から心外膜側の活動電位の引き算で説明できます。ST 上昇を説明するためには、障害心筋の静止電位の上昇、もしくは、障害心筋の脱分極電位の低下が考えられます。静止電位の上昇は障害心筋の ATP 低下のために  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ポンプが働かず発生する現象です。また脱分極電位の低下は Brugada 症候群や早期再分極症候群などで、 $\text{Na}^+$  チャンネルの機能低下で発

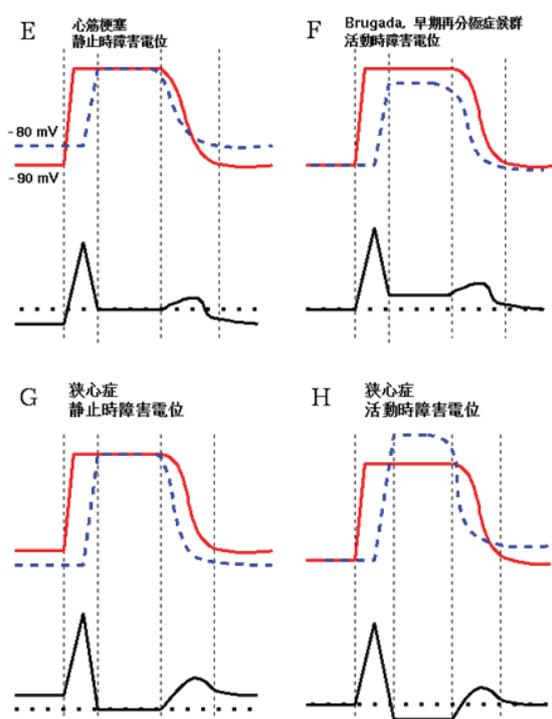


図 26

生します。それぞれ図 26E、F に示します。一方 ST 下降は図 26G に示すように、障害心筋の慢性的虚血により ATP 依存性  $\text{K}^+$  チャンネルの機能亢進により静止電位が低下すると発生します。理屈では図 26H に示すように、障害心筋の脱分極電位の上昇や、心内膜側での活動電位 2 相の低下で ST 低下が発生しますが、そのような現象が起きるとは考えられません。

「虚血による心筋障害は心内膜側心筋からではないか、それなら ST 上昇は発生しないはずだ」と疑問に思われる方もおられると思います。しかし、心筋梗塞で障害を受ける心内膜側心筋は全体から見るとごく一部の範囲で、他の大部分は正常の活動電位を発生します。加えて、心筋電気伝導度より血液電気伝導度は 3 倍も大きいことが知られています。そのために心内膜側活動電位は平均化され、障害を受けても正常活動電位と大差ないというのが理由です。

R on T の現象も活動電位で考えれば容易に理解できます。左室肥大、そして QT 延長症候群などは T 波の幅が延長します。つまり最初に再分極が始まる心筋から最後に再分極が終了する心筋までの時間間隔が長くなるという現象です。図 27 に示すように、T 波の途中で何らかの刺激を受けます。すると、(b) に示す心筋はすでに再分極が終了してしまっているから、その刺激で脱分極を始めて、(c) の波形がそれです。一方 (a) の心筋は脱分極時間が長く、その再分極が終了すると、周りの心筋はすでに脱分極してしまっているから、あわ

### 左室肥大、QT延長、R on T

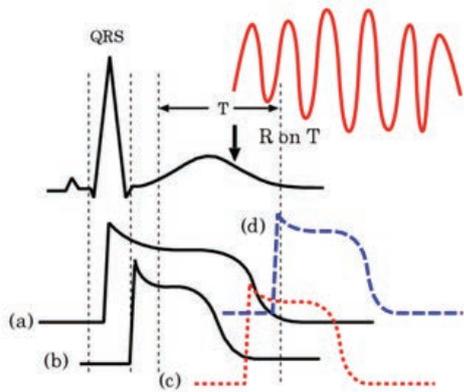


図27

### こだわりの正常心電図

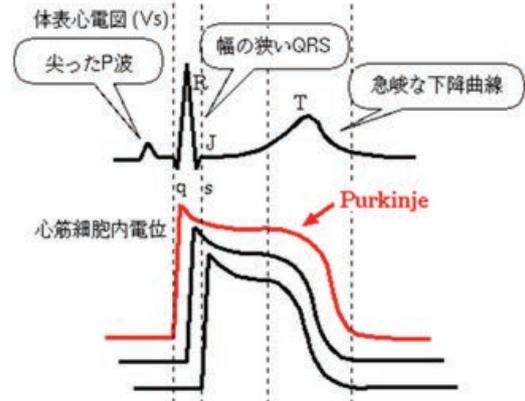


図30

### R on T, Torsade de points

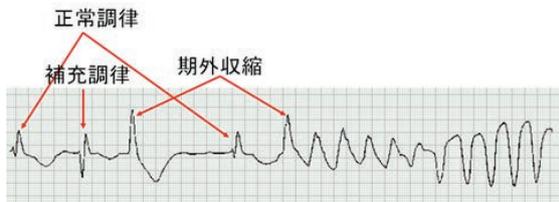


図28

### 正常心電図



図31

### こだわりのT波形

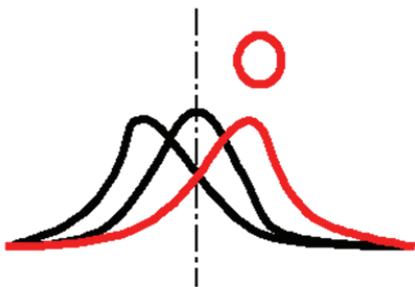


図29

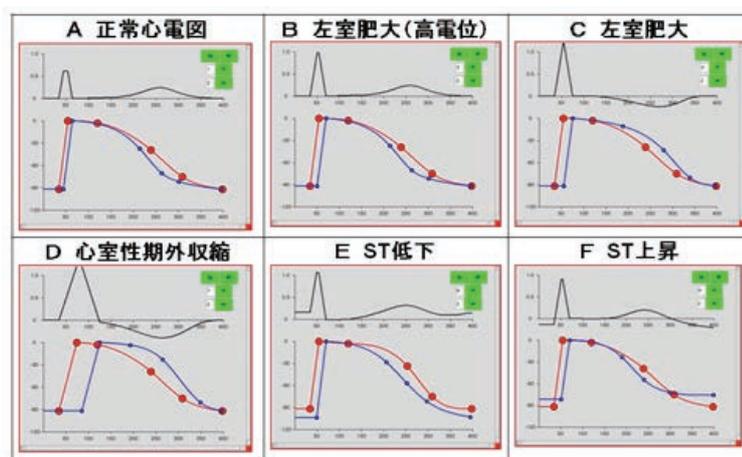
てて脱分極します。それが (d) の波形です。すると、そこでシーソーゲームが始まります。その繰り返しで VT や VF になります。このように考えると、R on T は T 波の始まりの時点で発生する可能性は低く、T 波の終了間際に発生する可能性が大きくなることが考えられます。実際の心電図を図 28 に示します。

本当かなということ、R on T の心電図を図 28 に示します。最初の波形、左端の波形は正常調律です。次に補充調律。その次に一つ期外収縮が発生。そして、正常調律になりますが、その T 波の終了時で発生した期外収縮が R on T となって、

Torsade de points 型の VT に変化しています。先の図で予想したとおりの結果を示しています。

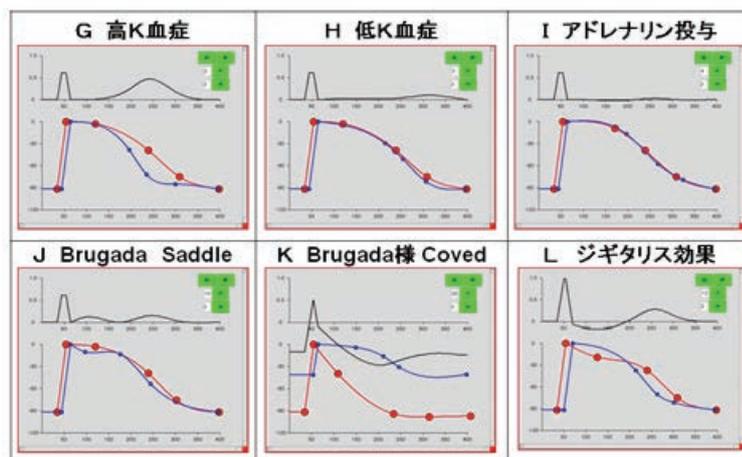
求められる正常 T 波の波形を考えて見ましょう。図 29 を見てください。左右対称形の T 波は冠性 T 波と呼ばれて異常波形です。次に山が左側に偏る場合と、右側に偏る場合を考えます。左側は明らかに再分極が遅延している心筋が存在していますから、R on T が発生しやすい波形ですね。一方、山が右側に偏りしている波形は大急ぎで再分極しようという気持ちがあらわれているとおもいませんか。この右の偏りが正常 T 波です。K<sup>+</sup>チャンネルに I<sub>Ks</sub> チャンネルがあります。このチャンネルはβ刺激で機能亢進して大急ぎで再分極するチャンネルです。この機能不全が I 型の QT 延長症候群です。僕は、QTc を見なくても、急峻に下降する T 波を確認すれば、VT は発生しないだろうと思って麻酔を施行しています。

図 30 に正常心電図の注目点をまとめます。また、図 31 は実際の正常心電図です。今回お話しした知識で心電図波形を見ると、何となく P 波がとがっているように見えますね。QRS の幅は狭い。そして T 波は急峻に下降していますよね。これは、ある一定レベルの知識を詰め込むと、そのように心電図は見えてくるわけです。



赤はプルキンエ、青は一般心筋活動電位を示す。  
 上は体表心電図シミュレーション結果を示す。  
 スプライン補間で曲線を作成した。

図 32



結語: 心内膜側活動電位から心外膜側活動電位を引くだけで種々の異常心電図を再現することができる。

図 33

もう時間のようなので、最後に心内膜側活動電位から心外膜側活動電位を差し引くと、どのような波形が表れるかシミュレーションをさせてもらいます。赤は心内膜側電位、青は心外膜側電位です。そして、赤から青を引けば上の心電図が出来上がります。図 32A は正常心電図です。青の心外膜側電位を少しだけ遅延すると B の左室肥大になります。もう少し遅延させると C に示す T 波逆転波形の左室肥大になります。D に示すように、心室期外収縮は極端な遅延を行うことにより作成できます。ST 低下は E に示すように心外膜側の静止電位を下げます。ST 上昇は F に示すように、心外膜側の静止電位を上げて作成します。高 K 血症は G に示すように、心外膜側の再分極を早めると作成できます。H に示すように、低 K 血症は再分極相を心内膜側相に近づけます。I に示す

アドレナリン投与も同じですね。実験的には Brugada Saddle 型は  $I_{to}$  の機能を亢進させると出来ることが報告されていますが、同様の波形を J に示します。Covered の VT 波形は心内膜側活動電位の 2 相を短縮し、心外膜側の静止電位を上昇させることにより作成できます。この活動電位の変化については今だ報告されていませんが、似たような波形をシミュレーションで作成することは容易です。L はジギタリス効果の盆状 T 波です。この活動電位の変化は 1972 年 J Clin Invest 51:1381 に発表されていますから、そのデータを元にして作成したから本当です。

最後に、最近の CARTO による心房粗動の波形を示します。中央の大きな穴は三尖弁、その下に IVC の穴が見えます。左上が SVC、その下が右心耳です。赤い帯が心房筋の興奮です。B~H へと

### 心房粗動の3D CARTO

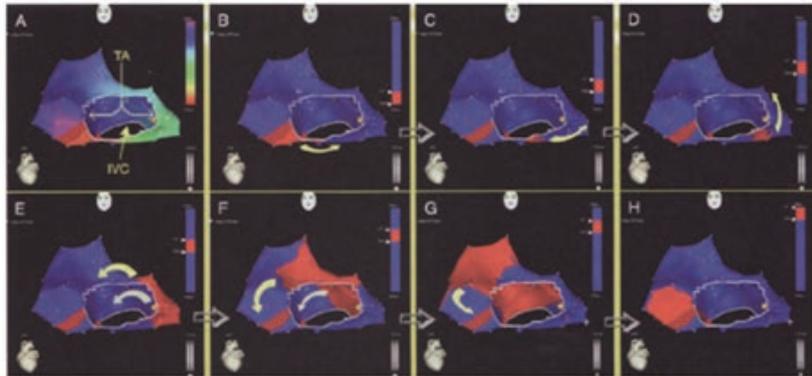


図34

興奮が旋回している様子が観察されます。このように心房の内膜側の興奮は3D画像で観察できるようになりました。今後、心室について、さらに再分極波形も3D画像で観察できる時代を待ちたいと思います。

わたくしは従来のベクトルや電流という概念ではSTの変化、T波の波形変化などについては十分な説明ができなと思います。しかし、細胞外電位を素直に考えることにより、これらの異常心電図波形が理解できると考えています。必ず心内膜側と心外膜側の二つの活動電位の差で考えてください。それからこういう本をつくりましたので読んでいただければ幸いです。このシミュレーションプログラムは、<http://nsa.kpum.ac.jp/gijutu/new-ecg/new-ecg.php> でダウンロードできます。また、浅田先生がつくっておられるAnetという雑誌に「導入が始まってからの不整脈」という特集で書かせていただいたので、概要は無料で手に入ると思います。どうも長時間の御静聴、ありがとうございました(拍手)。

**座長** 田中先生、本当にありがとうございました。僕も読みましたけれども、今日聞いたほうが断然面白く聞かせていただきよく分かりました。ありがとうございました。いかがでしょう。時間もございませんので、今日来られた循環器の先生、少し意見を聞かせていただければ、申し訳ありませんが、福井の先生、いらっしゃらないでしょうか。いろいろな心電図波形が心内膜と心外膜の電位差だけで全部解き明かしていけるんだという

こと、その発生機序も説明して頂きました。先生のご本の宣伝が少し短かったですが、学研メディカル秀潤社のほうから出ております。それから、シミュレーションプログラムも本当に実際に触ってみると非常に面白いので、抄録の一番下に参考文献のところに書いてもごさいますので、先生方、ぜひ触ってみていただければと思います。先生、時間が押していますから、どうもすみません。後でフロアのほうでどうぞお聞きになってください。田中義文先生、ありがとうございました(拍手)。



シミュレーションプログラム  
<http://nsa.kpu-m.ac.jp/gijutu/new-ecg/new-ecg.php>  
でダウンロードできます。

謝辞  
芦原貴司先生、  
本書執筆に際して、種々ご指導  
賜り、ありがとうございました。

最後の心室細動の項は、  
芦原貴司先生のご執筆です。

図35

## 原著

## Levobupivacaine induces vasoconstriction via $\text{Ca}^{2+}$ -dependent and -independent mechanisms in isolated rat thoracic aorta

Mai Mukozawa, DDS, PhD<sup>\*1</sup>, Ko Takakura, MD, PhD<sup>\*2</sup>,  
Yurie Obata, MD<sup>\*2</sup>, Koichi Shimo, MD<sup>\*2</sup>, Kenji Shigemi, MD, PhD<sup>\*2</sup>

### Abstract

**Purpose** Levobupivacaine was developed as an alternative long-acting local anesthetic with a clinical profile similar to that of bupivacaine but with lower potential to induce systemic toxicity. Levobupivacaine has biphasic vasoactivities, namely, vasoconstriction at a low concentration and vasodilatation at a high concentration. The purpose of this study was to investigate the mechanisms underlying the vasoconstriction induced by levobupivacaine. **Methods** Functional examinations were performed in Krebs solution using isolated thoracic aortic rings from male Wistar rats. Changes in ring tension induced by levobupivacaine were measured on intact or endothelium-denuded rings. Changes in tension induced by levobupivacaine were also measured in the presence of EGTA in  $\text{Ca}^{2+}$ -free solution or in the presence of L-type  $\text{Ca}^{2+}$ -channel blocker (nifedipine). In addition, functional examinations were performed in the presence of various inhibitors: 2-APB (IP3 receptor inhibitor), ML-7 (MLCK inhibitor), staurosporine (PKC inhibitor), H1152 (ROK inhibitor), PD98059 (ERK inhibitor) and phentolamine ( $\alpha$ 1-inhibitor). **Results** Levobupivacaine induced vasoconstriction in intact aortic rings as strongly as that in endothelium-denuded aortic rings. In  $\text{Ca}^{2+}$ -free Krebs solution with EGTA, levobupivacaine could not induce contraction at all. High-concentration levobupivacaine induced limited contraction in the presence of nifedipine. 2-APB and ML-7 inhibited levobupivacaine-induced vasoconstriction. Staurosporine, H1152 and PD98059 inhibited both phenylephrine- and levobupivacaine-induced vasoconstriction to the same degree. The inhibitory

effect of phentolamine on levobupivacaine-induced vasoconstriction was limited. **Conclusion** Levobupivacaine-induced vasoconstriction was independent of the endothelium. Both  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent pathway, that is, extracellular  $\text{Ca}^{2+}$  influx and sarcoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$  efflux including IP3 and MLCK pathway, and  $\text{Ca}^{2+}$ -independent pathway (PKC, ROK, and ERK pathway), which increases myofilament  $\text{Ca}^{2+}$  sensitivity, participated in the contraction induced by levobupivacaine.

### Key words:

levobupivacaine, vasoconstriction,  $\text{Ca}^{2+}$

### Corresponding Author:

Ko Takakura,

Mailing address:

Department of Anesthesiology and Reanimatology,  
Faculty of Medical Sciences, Fukui University, 23-3  
Matsuokashimoaizuki, Eiheiji-cho, Yoshida-gun,  
Fukui 910-1193 Japan

Phone: +81-776-61-3111

Fax: +81-776-61-8116

E-mail: takakura@u-fukui.ac.jp.

<sup>\*1</sup>Department of Anesthesiology, Asahi University School of Dentistry, Gifu, Japan

<sup>\*2</sup>Department of Anesthesiology and Reanimatology, Faculty of Medical Sciences, Fukui University, Fukui, Japan

## Introduction

Vasoconstriction is initiated by an increase in intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  due to  $\text{Ca}^{2+}$  entry from the extracellular space or  $\text{Ca}^{2+}$  release from the intracellular stores. Then,  $\text{Ca}^{2+}$  binds to calmodulin (CaM), a  $\text{Ca}^{2+}$  binding protein, and subsequently activates myosin light chain kinase (MLCK), causing phosphorylation of the myosin light chain and muscle contraction<sup>1)</sup>. In addition to  $\text{Ca}^{2+}$ -mediated vasoconstriction, several signal molecules in vascular smooth muscle cells, including protein kinase C (PKC), Rho kinase (ROK) and extracellular signal regulated kinase (ERK), are thought to play important roles in vasoconstriction<sup>1,2)</sup>. These kinases seem to be  $\text{Ca}^{2+}$ -independent and increase myofilament  $\text{Ca}^{2+}$  sensitivity.

The local anesthetic bupivacaine is a racemic mixture of S(-)- and R(+)-enantiomers. Racemic bupivacaine has biphasic vasoactivities, namely, vasoconstriction at a low concentration and vasodilatation at a high concentration<sup>3)</sup>. Recently, S(-)-bupivacaine, levobupivacaine, was developed as an alternative long-acting local anesthetic with a clinical profile similar to that of racemic bupivacaine but with lower potential to induce systemic toxicity<sup>12)</sup>. Levobupivacaine has biphasic vasoactivities similar to those of racemic bupivacaine, which have been shown by *in vivo*<sup>6,12-15)</sup> and *in vitro* studies<sup>16)</sup>. High-concentration levobupivacaine administered to subcutaneous tissue or epidural space is absorbed into plasma and subsequently reaches a low concentration there<sup>17,18)</sup>. Therefore, the vasoconstrictive activity of low-concentration levobupivacaine must be important systemically. However, there has been only limited effort to investigate the details of the mechanisms underlying the vasoconstriction induced by levobupivacaine.

This study on rat thoracic aorta using functional examination was designed to investigate: (1) whether the vasoconstriction induced by levobupivacaine is endothelium-dependent or not, (2) whether the vasoconstriction needs  $\text{Ca}^{2+}$  or not and (3) whether  $\text{Ca}^{2+}$ -independent intracellular signal transductional activation is involved in the contractile process(es) or not.

## Methods

### Animals

The experimental protocol (#09-027) was appro-

ved by the institutional animal care committee of Asahi University, Gifu, Japan (Chairman Prof. K Otomo), on 18 June, 2009. Male Wistar rats weighing 240~280g were used.

### Functional experiments

Rats were killed by decapitation under sevoflurane anesthesia and the thoracic aorta was isolated and placed in Krebs Henseleit solution (mM; NaCl 118, KCl 4.7,  $\text{NaHCO}_3$  25,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  1.2,  $\text{MgSO}_4$  1.2,  $\text{CaCl}_2$  2.5 and glucose 10; pH 7.4)<sup>16,19)</sup>. Aortic rings (5mm length each) were carefully prepared under a dissecting microscope, and then each ring was slowly pulled by two wires in an organ chamber containing 5ml of Krebs Henseleit solution bubbled with 95%  $\text{O}_2$ -5%  $\text{CO}_2$  at 37°C. A resting tension of 2.0g was applied during the one-hour equilibration period, and the Krebs solution was changed every 20min. When each drug was applied to the Krebs solution, changes in the tension were recorded isometrically. Each ring was used for only 1 experiment. Contractions are expressed in terms of mg contractile force developed/mg wet tissue weight.

### The effect of endothelium

To examine the effect of endothelium on vasoconstriction induced by levobupivacaine, the drug was cumulatively applied to endothelium-intact aorta rings and endothelium-denuded aorta rings. Endothelium-denuded rings were prepared by rubbing away the endothelium using thin filter paper. Following attainment of plateau constriction in response to phenylephrine (1 $\mu\text{M}$ ), acetylcholine (10  $\mu\text{M}$ ) was added. Only rings that demonstrated less than 5% relaxation to acetylcholine were considered to have no endothelium. Rings that demonstrated more than 80% relaxation to acetylcholine were considered to have functional endothelium<sup>16,17)</sup>.

### $\text{Ca}^{2+}$ -dependent contraction

The sources of  $\text{Ca}^{2+}$  involved in the contraction induced by cumulative addition of levobupivacaine (1~300  $\mu\text{M}$ ), phenylephrine (1nM~10  $\mu\text{M}$ ) and KCl (20~80mM) were analyzed using endothelium-denuded aortic rings. To deplete the  $\text{Ca}^{2+}$ , the aortic rings were washed three times using  $\text{Ca}^{2+}$ -free Krebs solution with 0.5mM EGTA, and then incubated in the same solution for 30min before levobupivacaine, phenylephrine or KCl addition. For blockade of extracellular  $\text{Ca}^{2+}$  influx,

aortic rings were pre-treated with 10  $\mu$ M nifedipine (L-type  $\text{Ca}^{2+}$ -channel blocker) in normal Krebs solution for 20min before drug addition. Vasocontractile responses induced by the drugs were measured in the presence of nifedipine.

#### The effects of inhibitors

Several inhibitors were used to examine the role of intracellular signal pathways in vasoconstriction induced by 100  $\mu$ M levobupivacaine on endothelium denuded aortic rings. The following drugs were used: (2-aminoethoxy) dephenylborane (2-APB; inositol 1, 4, 5-triphosphate (IP3) receptor inhibitor, 100  $\mu$ M, ML-7 (MLCK inhibitor, 100  $\mu$ M), staurosporine (PKC inhibitor, 1  $\mu$ M), H1152 (ROK inhibitor, 1  $\mu$ M), PD98059 (ERK inhibitor, 50  $\mu$ M) and phentolamine ( $\alpha$ 1-inhibitor, 100  $\mu$ M). Each inhibitor concentration was chosen to decrease the vasoconstriction induced by 30nM phenylephrine by less than 20%. Aortic rings were pre-treated with each inhibitor in Krebs solution for 20min before the addition of 100  $\mu$ M levobupivacaine, which induced vasoconstriction as much as 30nM phenylephrine did, and the vasocontractile responses induced by levobupivacaine were measured in the presence of each inhibitor.

#### Chemicals

Levobupivacaine was generously donated by Maruishi Pharmaceutical (Osaka, Japan). Phentolamine, H1152 and 2-APB were purchased from Wako (Osaka, Japan), and nifedipine, staurosporine aglycone, PD98059, ML-7 and other drugs were from Sigma (St. Louis, MO, USA).

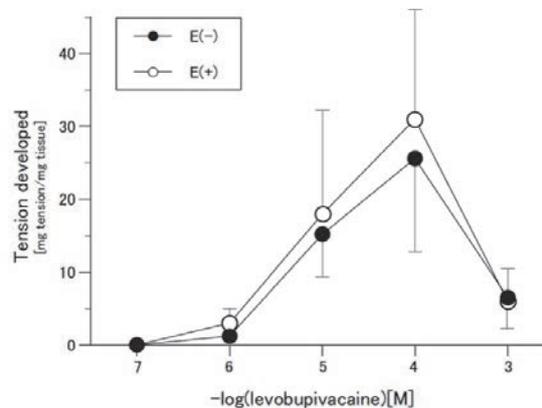
#### Statistical analysis

The results are expressed as mean  $\pm$  SD. Significance of differences was analyzed by Mann-Whitney U test or Kruskal-Wallis test and the Scheff method as a post hoc comparison for multiple comparisons at a significance level of 0.05.

#### Results

##### The effect of endothelium (Fig.1)

Levobupivacaine induced a biphasic response in intact aortic rings, namely, dose-dependent contraction from 1 to 100  $\mu$ M and relaxation at higher concentrations. In the endothelium-denuded aortic rings, levobupivacaine also induced a biphasic response, and the level of tension was as great as that in intact aortic rings.



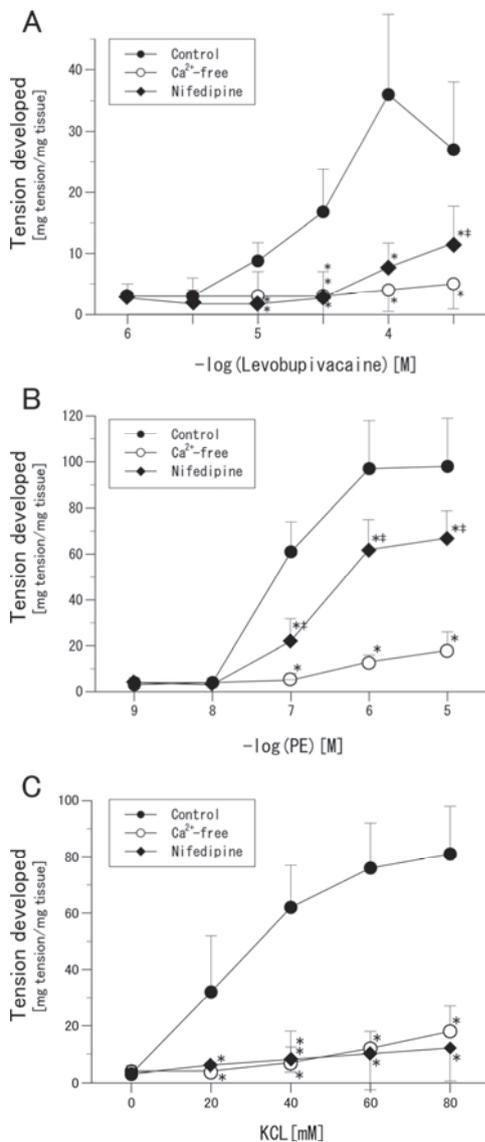
**Fig. 1** Changes in vascular tension induced by cumulative addition of levobupivacaine in endothelium-intact (E(+)) or -denuded (E(-)) aortic rings. Although dose dependence is shown in each group ( $p < 0.05$  by Kruskal-Wallis test), there is no statistical difference between E(+) and E(-) at each levobupivacaine dose. Data are expressed as mean  $\pm$  SD for 8 aortic rings in each group.

##### $\text{Ca}^{2+}$ -dependent contraction (Fig.2)

Levobupivacaine contracted aortic ring (**Figure 2A**). However, it could not induce contraction at all in  $\text{Ca}^{2+}$ -free Krebs solution with EGTA. In the presence of nifedipine, 1 to 30  $\mu$ M levobupivacaine could not induce contraction, but 100 and 300  $\mu$ M levobupivacaine induced partial contraction. Phenylephrine-induced contraction was almost completely inhibited in  $\text{Ca}^{2+}$ -free Krebs solution with EGTA, but high concentrations of phenylephrine could induce limited contraction in the presence of nifedipine (**Figure 2B**). KCl-induced contraction was almost completely inhibited both in  $\text{Ca}^{2+}$ -free Krebs solution with EGTA and in the presence of nifedipine (**Figure 2C**).

##### The effects of inhibitors (Fig.3)

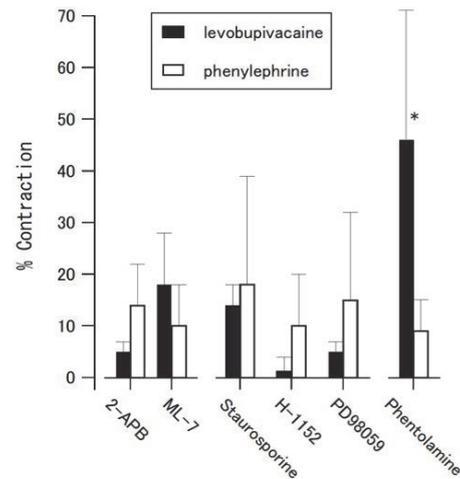
One hundred  $\mu$ M levobupivacaine induced vasoconstriction to the same degree as that induced by 30nM phenylephrine (data not shown). In the presence of 2-APB or ML-7, each drug inhibited both phenylephrine- and levobupivacaine-induced vasoconstriction to the same degree. In addition, in the presence of staurosporine, H1152 or PD98059, each drug inhibited both phenylephrine- and levobupivacaine-induced vasoconstriction to the same degree. With regard to phentolamine, its inhibitory effect was limited to levobupivacaine-induced vasoconstriction.



**Fig. 2** Changes in vascular tension induced by cumulative addition of (A) levobupivacaine, (B) phenylephrine (PE) or (C) KCl in normal Krebs solution (Control), in Ca<sup>2+</sup>-free solution with 0.5 mM EGTA (Ca<sup>2+</sup>-free) or in the presence of 10 μM nifedipine (Nifedipine). Data are expressed as mean ± SD for 8 aortic rings in each group. \*: p < 0.05 vs. control. ‡: p < 0.05 vs. Ca<sup>2+</sup>-free.

## Discussion

The major findings of the present study are as follows: (1) Levobupivacaine induced dose-dependent vasoconstriction at low concentrations, and the constriction was not changed by rubbing endothelium. (2) Ca<sup>2+</sup> depletion inhibited the constriction completely. The L-type Ca<sup>2+</sup>-channel blocker (nifedipine) did not inhibit the constriction completely. (3) Several inhibitors, 2-APB (IP<sub>3</sub> receptor inhibitor), ML-7 (MLCK inhibitor), stau-



**Fig. 3** Decreased vascular tension induced by 100 μM levobupivacaine or 30 nM phenylephrine in the presence of inhibitors (Phentolamine, 100 μM phentolamine; 2-APB, 100 μM (2-aminoethoxy) dephenylborane; Staurosporine, 1 μM staurosporine; H-1152, 1 μM H-1152; PD98059, 50 μM PD98059; ML-7, 100 μM ML-7). Each inhibitor was applied to the aortic rings 20 min prior to the addition of levobupivacaine or phenylephrine. Data are expressed as mean ± SD for 6 aortic rings in each group. \*: p < 0.05 vs. phenylephrine.

rosiporine (PKC inhibitor), H1152 (ROK inhibitor) and PD98059 (ERK inhibitor), but not phentolamine (α<sub>1</sub>-inhibitor), inhibited vasoconstriction induced by levobupivacaine. Therefore, the vasoconstriction induced by levobupivacaine is endothelium-independent, the vasoconstriction requires intracellular Ca<sup>2+</sup> elevation, and both Ca<sup>2+</sup>-dependent and -independent (Ca<sup>2+</sup>-sensitivity up-regulating) intracellular mechanisms are involved in the contractile processes.

The vasoconstriction induced by levobupivacaine in intact aortic rings was the same as that in endothelium-denuded rings. This finding indicated that the vasoconstriction was endothelium-independent. For racemic bupivacaine (a mixture of levobupivacaine and R(+)-bupivacaine) as well, endothelium-independent vasoconstriction has been reported<sup>20</sup>. Racemic bupivacaine inhibits endothelium-dependent relaxations in response to methacholine<sup>21</sup>, acetylcholine<sup>22</sup>, bradykinin<sup>23</sup> and Ca-ionophore<sup>21</sup>. The inhibition of bradykinine-provoked relaxation by racemic bupivacaine was reduced by L-arginine<sup>23</sup>, and the cyclic GMP level stimulated by acetylcholine was reduced by racemic bupivacaine<sup>22</sup>. These findings might be good grounds for the endothelium-independent contractile ability

of levobupivacaine presented in this study. For ropivacaine, which is in the same family of *n*-alkyl-substituted pipercolyl xylidines as bupivacaine, removal of endothelium did not affect its contractile activity<sup>24</sup>. However, in contrast, it has also been reported that endothelium inhibited levobupivacaine-induced vasoconstriction<sup>25</sup>, although the reasons for this difference remain unknown.

The intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  elevation that contracts vascular smooth muscle cells is due to  $\text{Ca}^{2+}$  influx from the extracellular space and  $\text{Ca}^{2+}$  efflux from the sarcoplasmic reticulum<sup>1</sup>. In this study,  $\text{Ca}^{2+}$  depletion inhibited the constriction induced by levobupivacaine completely (**Fig. 2A**). Therefore, in agreement with previous studies on racemic bupivacaine<sup>10,11,26</sup>,  $\text{Ca}^{2+}$  influx from the extracellular space also appears to be a key step in the contractile response to levobupivacaine.

The majority of contractile agonists (e.g., norepinephrine, angiotensin II, ATP, endothelin) directly activate  $\text{Ca}^{2+}$  influx from the extracellular space via the plasmalemmal  $\text{Ca}^{2+}$  channels (ligand-gated  $\text{Ca}^{2+}$  channels). In addition, the agonists activate  $\text{Ca}^{2+}$  efflux from the sarcoplasmic reticulum via the IP<sub>3</sub> pathway<sup>1</sup>. The L-type  $\text{Ca}^{2+}$ -channel blocker, nifedipine, inhibits the  $\text{Ca}^{2+}$  influx from the extracellular space but not the  $\text{Ca}^{2+}$  efflux from the sarcoplasmic reticulum<sup>27</sup>. In this study, nifedipine inhibited KCl-induced contraction (**Fig. 2C**) but not phenylephrine-induced contraction completely (**Fig. 2B**). The results for levobupivacaine-induced contraction with nifedipine (**Fig. 2A**) were similar to the results for phenylephrine. In addition, an IP<sub>3</sub> inhibitor, 2-ABP, inhibited vasoconstriction induced by levobupivacaine to the same extent as phenylephrine (**Fig. 3**). These findings indicated that levobupivacaine at a high concentration caused  $\text{Ca}^{2+}$  efflux from the sarcoplasmic reticulum similar to phenylephrine. In fact, in skeletal muscle, it has been reported that levobupivacaine released  $\text{Ca}^{2+}$  from the sarcoplasmic reticulum<sup>28,29</sup>. Intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  increased binding to CaM and formation of 4  $\text{Ca}^{2+}$ -CaM complex. The complex binds to and activates MLCK, which phosphorylates myosin at 20-kD myosin regulatory light chain (MLC<sub>20</sub>), allowing the occurrence of muscle contraction. A MLCK inhibitor, ML-7, also inhibited vasoconstriction induced by levobupivacaine to the same extent as phenylephrine (**Fig. 3**).

Several  $\text{Ca}^{2+}$ -independent intracellular messenger cascades, such as Rho/ROK, PKC, arachidonic

acid (AA) and ERK, have been proposed as mechanisms that increase myofilament  $\text{Ca}^{2+}$  sensitivity during stimulation with receptor agonists, although not all of the roles of these cascades in the physiological regulation of vascular tone have been fully and precisely elucidated. As the participation of AA was previously confirmed in vasoconstriction induced by levobupivacaine<sup>25</sup>, we investigated whether other messenger cascades participate in the vasoconstriction using the following confirmed inhibitors in this study: staurosporine (PKC inhibitor), H1152 (ROK inhibitor) and PD98059 (ERK inhibitor). Each inhibitor inhibited the vasoconstriction induced by levobupivacaine (**Fig. 3**). Therefore, although the possibility of non-specific inhibitory action of each inhibitor could not be completely ruled out, PKC, ROK and ERK must participate in the vasoconstriction, which is in agreement with recent studies<sup>30</sup>.

Considering that the clinical use of levobupivacaine for epidural anesthesia is increasing because of its lower toxicity<sup>12</sup>, it is important to note its vasoconstrictive activity at a low concentration. This is necessary because 0.5~0.75% levobupivacaine administered into human epidural space raises the plasma concentration up to several 10–6  $\mu\text{M}$ <sup>17,18</sup>, which is enough to contract several important vessels, including the pial<sup>31</sup>, epidural, uterine<sup>32</sup> and umbilical<sup>33</sup> arteries, with subsequent decrease of blood flow. Although our *in vitro* study using a conductance vessel could not directly elucidate the effects of levobupivacaine on the human vascular system *in vivo*, we consider that our results will provide a valuable reference for clinical anesthesia research and practice.

In conclusion, we investigated the mechanisms of vasoconstriction induced by levobupivacaine using rat thoracic aorta for functional examination. Levobupivacaine-induced vasoconstriction was independent of the endothelium. Moreover, we showed that extracellular  $\text{Ca}^{2+}$  influx and sarcoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$  efflux (including IP<sub>3</sub>, MLCK pathway), as well as myofilament  $\text{Ca}^{2+}$  sensitivity up-regulation (via PKC, ROK, and ERK pathway) participated in the contraction induced by levobupivacaine.

#### Acknowledgements

This work was supported in part by grants-in-aid for Scientific Research (C) 24592331 from the Japan Society for the Promotion of Science. This work was presented in part at the 33rd Annual Meeting of

the Japan Society of Circulation Control in Medicine, Shimono, Tochigi, Japan, 2-3 June, 2012.

## References

- 1) Akata T: Cellular and molecular mechanisms regulating vascular tone. Part 1: basic mechanisms controlling cytosolic  $Ca^{2+}$  concentration and the  $Ca^{2+}$ -dependent regulation of vascular tone. *J Anesth*. 2007; 21: 220-31.
- 2) Lee YR, Lee CK, Park HJ, et al: c-Jun N-terminal kinase contributes to norepinephrine-induced contraction through phosphorylation of caldesmon in rat aortic smooth muscle. *J Pharmacol Sci* 2006; 100: 119-25.
- 3) Aps C, Reynolds F: The effect of concentration on vasoactivity of bupivacaine and lignocaine. *Br J Anaesth* 1976; 48: 1171-4.
- 4) Johns RA, Seyde WC, DiFazio CA, et al: Dose-dependent effects of bupivacaine on rat muscle arterioles. *Anesthesiology* 1986; 65: 186-91.
- 5) Ida H, Watanabe Y, Dohi S, et al: Direct effects of ropivacaine and bupivacaine on spinal pial vessels in canine. *Anesthesiology* 1997; 87: 75-81.
- 6) Newton DJ, Burke D, Khan F, et al: Skin blood flow changes in response to intradermal injection of bupivacaine and levobupivacaine, assessed by laser Doppler imaging. *Reg Anesth Pain Med* 2000; 25: 626-31.
- 7) Tuvemo T, Willdeck-Lund G: Smooth muscle effects of lidocaine, prilocaine, bupivacaine and etiodocaine on the human umbilical artery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982; 26: 104-7.
- 8) Monuszko E, Halevy S, Freese K, et al: Vasoactive actions of local anaesthetics on human isolated umbilical veins and arteries. *Br J Pharmacol* 1989; 97: 319-28.
- 9) Bariskaner H, Tuncer S, Taner A, et al: Effects of bupivacaine and ropivacaine on the isolated human umbilical artery. *Int J Obst Anesth* 2003; 12: 261-5.
- 10) Norn H, Lindblom B, Kilfelt B: Effects of bupivacaine and calcium antagonists on the rat uterine artery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 77-80.
- 11) Norn H, Lindblom B, Kilfelt B: Effects of bupivacaine and calcium antagonists on human uterine arteries in pregnant and non-pregnant woman. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 488-91.
- 12) Nau C, Strichartz GR: Drug chirality in anesthesia. *Anesthesiology* 2002; 97: 497-502.
- 13) Aps C, Reynolds F: An intradermal study of the local anaesthetic and vascular effects of the isomers of bupivacaine. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 6: 63-8.
- 14) Iida H, Ohata H, Iida M, et al: The differential effects of stereoisomers of ropivacaine and bupivacaine on cerebral pial arterioles in dogs. *Anesth Analg* 2001; 93: 1552-6.
- 15) Newton DJ, McLeod GA, Khan F, et al: Vasoactive characteristics of bupivacaine and levobupivacaine with and without adjuvant epinephrine in peripheral human skin. *Br J Anaesth* 2005; 94: 662-7.
- 16) Mukozawa M, Takakura K, Mizogami M: Direct vasocontractile activities of bupivacaine enantiomers on the isolated rat thoracic aorta. *Anesthesiol Res Pract* 2010; 2010: ID820186.
- 17) Bader AM, Tsen LC, Camann WR, et al: Clinical effects and maternal and fetal plasma concentration of 0.5% epidural levobupivacaine versus bupivacaine for cesarean delivery. *Anesthesiology* 1999; 90: 1596-601.
- 18) Simon MJG, Veering BT, Stienstra R, et al: Effect of age on the clinical profile systemic absorption and disposition of levobupivacaine after epidural administration. *Br J Anaesth* 2004; 93: 512-20.
- 19) Takakura K, Xiaohong W, Takeuchi K, et al: Peroxynitrite decreases dopamine's vasoconstrictive activity. *Anesth Analg* 2003; 97: 1492-6.
- 20) Halevy S, Rossner KL, Liu-Barnett M, et al: The response of umbilical vessels, with and without vascular endothelium, to local anesthesia in low  $PO_2$  and hypercarbia. *Reg Anesth* 1995; 20: 316-22.
- 21) Johns RA: Local anesthetics inhibit endothelium-dependent vasodilation. *Anesthesiology* 1989; 70: 805-11.
- 22) Minamoto Y, Nakamura K, Toda H, et al: Suppression of acetylcholine-induced relaxation by local anesthetics and vascular NO-cyclic GMP system. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 1054-60.
- 23) Meyer P, Flammer J, Lscher TF: Local anesthetic drugs reduce endothelium-dependent relaxations of porcine ciliary arteries. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 2730-6.
- 24) Gherardini G, Samuelson U, Jernbeck J, et al: Comparison of vascular effects of ropivacaine and lidocaine on isolated rings of human arteries. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 765-8.
- 25) Choi YS, Jeong YS, Ok SH, et al: The direct effect of levobupivacaine in isolated rat aorta involves lipoxigenase pathway activation and endothelial

- nitric oxide release. *Anesth Analg*. 2010; 110: 341-9.
- 26) Rossner KL, Natke E, Liu-Barnett M, et al: A proposed mechanism of bupivacaine-induced contraction of human umbilical artery smooth muscle cells. *Int J Obstet Anesth* 1999; 8: 24-9.
- Zucchi R, Limbruno U, Ronca-Testoni S, et al: Effects of verapamil, gallopamil, diltiazem and nifedipine on sarcoplasmic reticulum function in rat heart. *Cardioscience* 1992; 3: 167-72.
- 27) Zink W, Missler G, Sinner B, et al: Differential effects of bupivacaine and ropivacaine enantiomers on intracellular  $Ca^{2+}$  regulation in murine skeletal muscle fibers. *Anesthesiology* 2005; 102: 793-8.
- vIbarra M CA, Ichihara Y, Hikita M, et al: Effect of bupivacaine enantiomers on  $Ca^{2+}$  release from sarcoplasmic reticulum in skeletal muscle. *Eur J Pharmacol* 2005; 512: 77-83.
- 28) Shim HS, Ok SH, Lee SH, et al: Protein kinases participate in the contraction in response to levobupivacaine in the rat aorta. *Eur J Pharmacol* 2012; 677: 131-7.
- 29) Iida H, Ohata H, Iida M, et al: The differential effects of stereoisomers of ropivacaine and bupivacaine on cerebral pial arterioles in dogs. *Anesth Analg* 2001; 93: 1552-6.
- 30) Norn H, Lindblom B, Killfelt B: Effects of bupivacaine and calcium antagonists on human uterine arteries in pregnant and non-pregnant woman. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 488-91.
- 31) Bariskaner H, Tuncer S, Taner A, et al: Effects of bupivacaine and ropivacaine on the isolated human umbilical artery. *Int J Obst Anesth* 2003; 12: 261-5.
- (*CircCont* 34:71-77, 2013)

## 症 例

## 長期少量ジスチグミン臭化物内服中にコリン作動性 クリーゼにより高度徐脈に陥った一症例

松 木 悠 佳<sup>\*1</sup>、松 木 泰 成<sup>\*2</sup>、安 田 善 一<sup>\*2</sup>  
村 上 剛<sup>\*1</sup>、高 倉 康<sup>\*1</sup>、重 見 研 司<sup>\*1</sup>

## はじめに

ジスチグミン臭化物は、可逆的にアセチルコリンエステラーゼを阻害し、間接的にアセチルコリンの作用を増強させる。臨床的には、重症筋無力症や低緊張性膀胱の治療に使用されている。重篤な副作用として呼吸困難を伴うコリン作動性クリーゼが知られており、特に内服開始2週間以内での発症が多い<sup>1)</sup>。今回我々は、少量内服開始から1年以上経過中にクリーゼにより高度徐脈に陥った症例を経験したので報告する。

## 症 例

症例：67歳、女性。身長 160cm、体重 50.8kg。  
既往歴：糖尿病、高血圧、高脂血症、慢性C型肝炎、慢性腎不全、神経因性膀胱、甲状腺機能低下症。睡眠薬大量服薬で当院救急部への2回の搬送歴があった。内服薬は、フロセミド 80mg/日、カルベジロール 15mg/日、ニフェジピン 80mg/日、テルミサルタン 60mg/日、アリスキレンフマル酸塩 60mg/日、ミグリトール 150mg/日、メトホル

ミン塩酸塩 750mg/日、ロスバスタチンカルシウム 2.5mg/日、塩化カリウム 1200mg/日、ジアゼパム 4mg/日、エスタゾラム 1mg/日、フルニトラゼパム 1mg/日、ゾルピデム酒石酸塩 10mg/日であった。ジスチグミン臭化物は2年前より5mg/日を内服していた。

現病歴：下痢、冷汗および呼吸困難で救急搬送された。病院到着直前に救急車内で急激に意識レベルが低下した。来院時身体所見は、JCS-300、血圧 119/37mmHg、心拍数 39回/分、体温 35.0°C、呼吸回数 18回/分であった。来院時の血液生化学検査の異常値は、WBC 13,900/ $\mu$ l、CRP 1.64mg/dl、BUN 38mg/dl、Cr 1.76mg/dl、AST 35IU/l、ALT 51IU/l、ChE 26IU/l、TSH 28.2 $\mu$ U/ml、FT3 1.14pg/ml、FT4 0.58pg/mlであった。動脈血液ガス分析では、pH 7.29、PaCO<sub>2</sub> 57mmHg、PaO<sub>2</sub> 45mmHg、BE -4.5mmol/lであった。来院時の心電図(図1)では、心拍数 45回/分であり、ST-T変化はなく、心臓超音波検査では、弁や左室壁運動等に異常はなかった。



図1 来院時の心電図。脈拍 45回/分であり、ST-T変化はなかった。

<sup>\*1</sup>福井大学医学部附属病院麻酔科蘇生科

<sup>\*2</sup>福井大学医学部附属病院集中治療部

入院後の経過を図2に示す。来院直後に気管挿管し、人工呼吸管理を開始した。意識低下の原因検索を行っていたところ、突然高度徐脈になった(図3)。直ちに心臓マッサージを開始し、硫酸アトロピン 0.5mg とアドレナリン 1mg 静脈内投与を行った。洞性徐脈が持続したため、一時的ペースメーカーを挿入した。引き続き、冠動脈造影検査を施行したが、冠動脈に狭窄はなかった。意識低下と徐脈の原因検索及び循環動態改善目的でICUに入室した。塩酸ドパミン  $8\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  の持続投与後、血圧は上昇し、心拍数は80回/分(ペースメーカー調律)と安定した。翌日、左右の瞳孔が1mm大と縮瞳しており、唾液分泌が異常に多いことに気が付き、ジスチグミン臭化物によるコリン作動性クリーゼを疑った。硫酸アトロピン  $0.75\text{mg}/\text{h}$  の持続投与を開始したところ、約1時間後には瞳孔は2mm大に散大し、心拍数も自己心拍で70~90回/分と上昇した。血清コリンエステラーゼ値は、来院時には26IU/lと低値であったが、

第5病日には210IU/l、以後は正常値範囲内となった。また、気管挿管中は鎮静していたが、第5病日に鎮静薬を中止し、意識清明を確認して抜管した。唾液分泌が、第8病日まで続いていたため、硫酸アトロピン持続投与を継続していたが、分泌量が減ってきたため、徐々に減量し、第12病日に中止した。第14病日にICUを退室した。

### 考察

本邦でのジスチグミン臭化物によるコリン作動性クリーゼ症例131例における検討では、投与期間が判明している108例中40%が投与開始2週間以内に発症しており、今回報告した症例のように、1年以上1日5mg内服中のクリーゼ発症は非常にまれである<sup>2)</sup>。また海外でも、少量内服や頓用内服使用が多いこと、体格が日本人に比べ大きいことからクリーゼの報告は少ない<sup>3,4)</sup>。

本症例の意識低下や徐脈の原因として、当初は、心筋梗塞、大量睡眠薬服薬、甲状腺機能低下症、

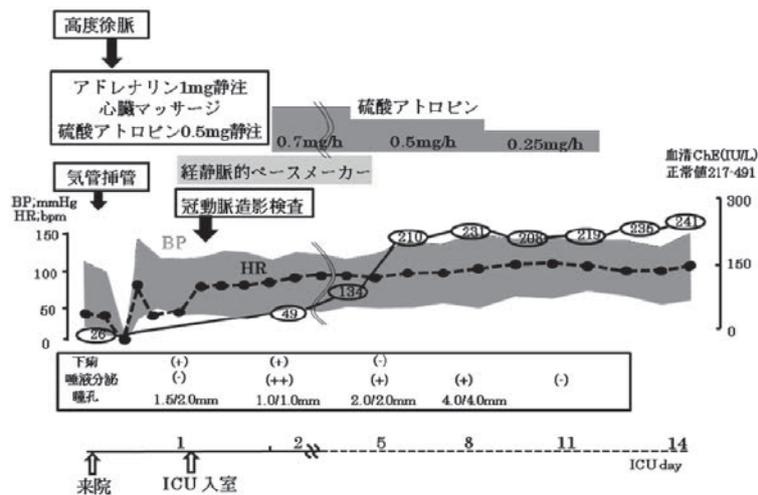


図2 臨床経過。来院時からICU退室までの経過を示す。

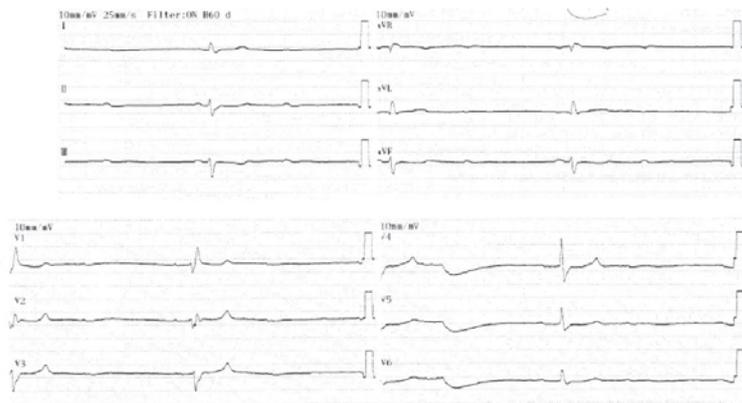


図3 高度徐脈の心電図

$\beta$  ブロッカー内服を考えた。甲状腺ホルモン値は低値であったが、心臓超音波検査、冠動脈造影検査や症状からは原因は特定できなかった。しかし最終的に縮腫や唾液分泌物が多量であるという臨床症状から、内服量は1日最少用量の5mgであったが、ジスチグミン臭化物によるコリン作動性クリーゼの診断に至った。ジスチグミン臭化物によるコリン作動性クリーゼ発症の危険因子として、脱水、低体重、低栄養、腎機能障害、肝機能障害<sup>5,6)</sup>などが考えられる。この臭化物は約85%が腎臓で代謝される<sup>7)</sup>ため、腎機能低下症例では中毒となる危険性が特に高くなる。過去の報告でも、腎機能低下がコリン作動性クリーゼ発症の原因であったとするものが多い<sup>6,8~10)</sup>。本症例では、慢性腎不全が基礎疾患にあり、コリン作動性クリーゼの初期症状である下痢により脱水状態となり、腎機能がさらに悪化したため、ジスチグミン臭化物の少量の内服でも血中濃度の上昇が生じコリン作動性クリーゼに陥ったと考えられた。

今回、長期間最少用量である1日5mgのジスチグミン臭化物内服中にコリン作動性クリーゼにより高度徐脈に陥った症例を経験した。本邦でも海外に習い、2010年3月より、排尿困難に対してはジスチグミン臭化物の用法・用量を1日5mg経口投与と定めた。しかし、コリン作動性クリーゼ発症の危険因子をもつ症例では血中濃度が上昇する可能性があり、長期内服患者でも常にコリン作動性クリーゼを起こす危険性があることを認識する必要がある。

## 文 献

- 1) 方山真朱、熊澤淳史、大江恭司ら: ジスチグミン臭化物の慢性中毒に伴うコリン作動性クリーゼの一症例. 日集中医誌 2011; 18: 227-31.
- 2) 鳥居薬品株式会社社内資料. ウブレチド錠® 5mg 総合製品情報概要. 2012.
- 3) Hamed A, Charles TJ: Cholinergic crisis following treatment of postoperative urinary retention with distigmine bromide. Br J Clin Pract 1994; 48: 103-4.
- 4) 長谷川真基、高木維治、平井長年ら: 臭化ジスチグミンの長期投与中にコリン作動性クリーゼを発症した慢性期脳梗塞の一例. J Clin Rehabil 2009; 18: 283-6.
- 5) 山中滋木、藤田一郎、室田卓之ら: 臭化ジスチグミンによるコリン作動性クリーゼを呈した1例. 泌尿紀要 2002; 48: 21-3.
- 6) 植木正明、白川洋一、相引眞幸ら: 臭化ジスチグミン中毒の1症例. 中毒研究 1991; 4: 383-5.
- 7) Vree TB, Waitzinger J, Hammermaier A et al: Absolute bioavailability, pharmacokinetics, renal and biliary clearance of distigmine after a single oral dose in comparison to i.v. administration of <sup>14</sup>C-distigmin-bromide in healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther 1999; 37: 393-403.
- 8) 松尾康滋、井上雅晴、高橋修ら: 透析患者に生じたジスチグミン投与による急性中毒症状の1例. 日透析医学会誌 1999; 32: 700.
- 9) 岩壁秀樹、河本英作、高橋裕ら: 排尿障害に使用したコリンエステラーゼ阻害薬 Distigmine bromide (Ubretid®) による急性中毒の1例. 内科 1992; 70: 765-7.
- 10) 早川峰司、丸藤 哲、森本裕二ら: 常用量のジスチグミンによるコリン作動性クリーゼ. 日救急医学会誌 2001; 12: 256-60.

### Severe bradycardia associated with cholinergic crisis induced by a small dose of distigmine bromide

Yuka Matsuki\*<sup>1</sup>, Yasunari Matsuki\*<sup>2</sup>, Yoshikazu Yasuda\*<sup>2</sup>,  
Tsuyoshi Murakami\*<sup>1</sup>, Ko Takakura\*<sup>1</sup>, Kenji Shigemi\*<sup>1</sup>

\*<sup>1</sup>Department of Anesthesiology & Reanimatology, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, Fukui, Japan

\*<sup>2</sup>Intensive Care Unit, University of Fukui Hospital, Fukui, Japan

Distigmine bromide, a cholinesterase inhibitor widely used for the treatment of underactive neurogenic bladder, can occasionally precipitate cholinergic crisis. We report a 67-year-old woman with neurogenic bladder who had been taking 5mg distigmine bromide orally daily for two years, but developed severe brady-cardia when she became

dehydrated as a result of diarrhea. She was admitted to the emergency department of our hospital with severe diarrhoea and respiratory failure, and subsequently suffered severe bradycardia. She was soon resuscitated with intravenous injections of atropine and adrenalin, accompanied by insertion of a temporary pacemaker. She was diagnosed with

---

cholinergic crisis induced by distigmine bromide, with myosis and excess salivation. This case suggests that even a small dose of distigmine bromide can induce

cholinergic crisis during dehydration caused by severe diarrhoea.

**Keywords :** cholinergic crisis, distigmine bromide, cardiopulmonary arrest, dehydration, diarrhea

(CircCont 34: 78~81, 2013)

## 関連学会印象記

## EMBC2013 — 52nd JSMBE (第52回日本生体医工学会大会)

杉 町 勝\*

IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS) の第35回年次大会 (EMBC2013) は、2013年7月3日から7日までの5日間、大阪市北区中之島の大阪国際会議場 (グランキューブ大阪) で、日本生体医工学会の第52回年次大会 (52nd JSMBE) と共同開催された。EMBC と JSMBE の両方のセッションは完全に一体化した形態での運営・開催となった。運営組織としては、EMBC 側の大会長として九州大学の砂川賢二先生が、JSMBE 側の大会長として立命館大学の牧川方昭先生が担当した。

IEEE は40万人の会員を擁する世界最大の工学系研究者の米国団体であり、全世界より会員を集め多大な影響力を与えている。各種の工業規格等の標準化にも力を注いでいることは日常生活の中にも現れている。EMBS は IEEE の分野別サイエティのひとつであり、生体医工学分野に関するものである。その出自より明らかなように米国の国内学会であるにもかかわらず、世界最大の生体医工学に関する団体である。その年次大会は米国の国内学会であるにもかかわらず、国際学会として実質的に機能している。

そのため、3年に1回は北米以外で年次大会が開催され、そのうち3回に1回はアジア太平洋地区での開催とすることが規定方針となっている。

2013年の日本への大会誘致は、2008年にオーストラリアとの競争を勝ち抜いて獲得した。大会誘致の決定より5年をかけて準備を重ね、本年の大会開催にてその全成果を形にすることができた。

近年、医学系、工学系に限らず多くの国内学会が急速に国際化を進めており、日本生体医工学会でも国際化が必須であることが今回の共同開催の強い動機となっている。グローバル化は近隣のアジア太平洋地域との連携を加速させるのに重要であるばかりでなく、研究成果を世界的な視野で公正に評価するという意味で今後必須の方向性と考えられる。JSMBE では本大会に備え抄録や発表の英文化に取り組んできた。そのため本大会のほぼすべての抄録や論文提出、発表、討論から細かい事務連絡にいたるまで英語を公式語として行ったが大きな支障はなかった。

一方で、EMBC には医学系研究者の関与がきわめて少なく、医師等の関与が大きい JSMBE との共同開催に大きな興味を示した。本大会では医学系より多くの発表を行うことができ、結果的に双方の学会の要望を満たすことができたと考えられる。

当日の登録も含め本大会の参加者数は3100名を超え EMBC としても史上最高の参加者数を数えた。日本、北米をはじめ欧州、オーストラリア、



\*国立循環器病研究センター・循環動態制御部



アジア近隣の中国、台湾、韓国等より多数の参加者を迎えることができた。JSMBE との共同開催により日本における生体医工学研究のポテンシャルを全世界に示す絶好の機会となった。

生体医工学を 12 のテーマに系統的に分類し、総計 212 のセッション（一般投稿、オーガナイズドセッション、ミニシンポジウム）を設定し演題募集したところ、2685 件の演題申込みがあった。テーマごとに最低 2 名以上の専門家で行った査読の結果、1178 件の口演、896 件のポスターが採択され発表された。さらに昨年度から開始された Late Breaking Research Poster、Undergraduate Student Poster には 400 件の発表があり、特別講演も含め総計 2490 件の演題発表を得ることができた。

特別講演はノーベル賞受賞者である京都大学の山中伸弥先生、Samsung 電子副社長の Yoonchae

Cheong 先生、Harvard Medical School の John Halamka 先生、沖縄科学技術大学院大学の北野宏明先生の 4 名の著明な先生方からそれぞれ興味深い講演をしていただいた。またテーマ毎の基調講演を 12 名の専門分野ごとの高名な先生から講演いただいた。

短期・長期の循環制御研究や診断法、治療法の開発には種々の分野の生体医工学に負う面が少なからずある。医工学に基礎をおく医療機器の急速な発達による治療法にも注目が集まっており、徐々に難しくなっている新規薬物の開発を補完している。今回の大会を機会にわが国の生体医工学が真にグローバル化し、全世界にそのポテンシャルとパワーを示した上で、循環制御を含む実世界の臨床医学に貢献できることを期待したい。

## 関連学会印象記

### EB2013

小 畑 友里江\*

テレビから流れるボストンマラソン爆破テロ事件のニュースに、私は耳を疑った。2013年4月15日14時45分頃、アメリカ合衆国マサチューセッツ州ボストンにおいて開催されたボストンマラソンの競技中に、ゴール地点付近で爆破テロがあり、多数の死傷者が出た事件。私がボストンに出発する4日前の事である。これまで海外は旅行会社のパッケージツアーしか行ったことのない私にとって、初めての国際学会への参加。学会のホームページを何度も見直したが、予定通り開催されるとのことであった。

EB2013 (Experimental Biology2013) は、American Association of Anatomists (AAA)、The American Physiological Society (APS)、American Society for Biochemistry and Molecular Biology (ASBMB)、American Society for Investigative Pathology (ASIP)、American Society for Nutrition (ASN)、American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics (ASPET) という6つの学会が合同となり、2013年4月20日から24日までの5日間、Boston Convention & Exhibition Center で開催された。それぞれの主催学会名からもわかるように、基礎の分野を中心に非常に幅広いセッションが繰り広げられる大規模な国際学会である。4月20日の朝、テロ事件の犯人が逮捕

されたとの報道を見て、ひとまずほっと胸をなでおろしながらの出発となった。ボストンと日本では時差が13時間あるため、出発時間と到着時間はほぼ同日同時刻となる。到着初日は、まだ風の冷たいボストンの街を散策した。前日銃撃戦が繰り広げられたとは思えないほど街は穏やかで、スーパーは屋内退避指示から解放された人々でごった返していた。

翌21日に開催2日目となる学会会場に向かった。地下鉄を乗り継いでサウスステーション駅で降りると、学会会場までは徒歩で15分ほどかかる。前日に引き続き、とにかくたくさん歩いた。私の発表は学会最終日の24日であったため、その日までは会場を見て回ったり、興味のある講演を拝聴したりして過ごした。またそのほかにも、同行してくださった安田善一先生の留学先であったMassachusetts General Hospitalの金木正夫先生のご好意で、研究施設やEther Domeの見学もさせていただき、大変感激した。

さて、肝心のポスター発表は、指定された約2時間の間ポスターの前に立って説明やディスカッションを行う形式で、私は近似式から非侵襲的に求めた左心室大動脈カップリングと経胸壁心エコーにより測定した左室駆出率との比較について発表させていただいた。日本から来られてい



\*福井大学医学部器官制御医学講座麻酔・蘇生学教室

た九州大学の砂川賢二先生や信州大学の能勢博先生にもご意見を伺うことができ、あっという間の2時間であった。

今回はこの学会が終わるやいなやボルチモアに飛び、Johns Hopkins HospitalのDan Berkowitz先生にもご意見を伺うことができ、今後の研究の課題が浮き彫りになると同時に、頑張らなくてはと意欲も湧いた。また、重見研司先生の恩師であ

る同病院のArtin A. Shoukas先生にもお会いでき、そのあたたかく接してくださる為人に、感謝の気持ちで一杯になった。こうして学会への参加にとどまらず、二つの研究施設の見学と、そして何より偉い先生方との出会い。度重なる高カロリーの食事で胃袋は常に満たされていたが、それ以上に心の満たされる旅であった。



## 一文献紹介

### I

うっ血性心不全患者でのイブララジンによる脈拍数低下作用： $\beta$ 遮断薬投与量による影響はあるか？

Swedberg K, Komajda M, Bhm M, et al: Effects of outcomes of heart rate reduction by ivabradine inpatients with congestive heart failure: Is there an influence of beta-blocker dose? Findings from the SHIFT (systolic heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine trial) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1938-45.

収縮期性心不全では、 $\beta$ 遮断薬単独やこれに洞房結節抑制薬イブララジン追加を用い比較的高い心拍数を低下させると、本疾患予後を改善するとされている。本研究は、SHIFT (systolic heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine trial) スタディのデータベースを用い、既に投与されている $\beta$ 遮断薬の量がイブララジンの治療効果へ及ぼす影響を検討することを目的としたものである。

脈拍数 70bpm 以下の洞リズムの収縮期性心不全患者を、既に投与されている $\beta$ 遮断薬量で、 $\beta$ 遮断薬なし、ヨーロッパ心臓病学会推奨の $\beta$ 遮断薬至適投与量の25%未満、25%以上50%未満、50%以上100%未満、100%の群に分けた。心臓血管死、心不全による入院をプライマリエンドポイントとしてイブララジンの効果を検討した。

$\beta$ 遮断薬なしのグループを含む $\beta$ 遮断薬至適投与量50%未満のグループすべてで、イブララジン投与により心臓血管死、心不全による入院は減少した。 $\beta$ 遮断薬投与量の増大に伴いイブララジンの心拍数低下作用が減弱する傾向があるにもかかわらず、統計上の差はなかった。 $\beta$ 遮断薬使用量の異なる各グループ間でもイブララジンのプライマリエンドポイントに対する作用はボーダーライン ( $p=0.056$ ) であり、ベースラインの心拍数で補正しても統計上の有意差には至らなかった ( $p=0.14$ )。

既に投与されている $\beta$ 遮断薬量よりも、 $\beta$ 遮断薬とイブララジンの併用でえられる心拍数の減少の程度が、その後の心臓血管死および心不全による入院の可能性を決定づけると考えられる。特に、心拍数が70bpmを越える場合、この効果は期待できる (もともと SHIFT study では、 $\beta$ 遮断薬のみで70bpmを越える心拍数の場合、イブララジンを投与すると心拍数をさらに低下させ、心臓血管死および心不全による入院の頻度を低

下させると報告しているため)。

最小脳卒中：一本の穿通枝の閉塞が脳梗塞と認知障害を引き起こす

Shih AY, Blinder P, Tsai PS, et al: The smallest stroke: occlusion of one penetrating vessel leads to infarction and a cognitive deficit. *Nature Neurosci* 2013; 16: 55-63.

高齢あるいは脳障害患者では微小脳梗塞が存在する。認知機能低下から脳血管性認知症の病態に至るまで、これらの臨床的意義は依然として不明である。

本研究では、これら微小脳梗塞の病態生理上意義を検討するため、レーザー照射を用いた光学的手法でラット大脳皮質の穿通細動脈および細静脈を個別に閉塞した。大脳皮質柱の全部あるいは一部を取り巻くように作成された一つの微小脳梗塞は、洞毛関連行動に寄与する大脳皮質機能を低下させた。さらに、大脳皮質柱を介在する脳血管は開存していても、複数の脳穿通血管の閉塞は連結する大脳皮質の組織障害を引き起こした。アルツハイマー病患者で認知障害を改善するNMDA受容体阻害薬 mernantine をこれら穿通枝閉塞後のラットに腹腔内投与すると脳組織障害および知覚障害が改善した。

以上の結果より、穿通枝閉塞による微小脳梗塞は認知障害に影響を与えることが明らかになった。これら血管性認知症の病態理解により、NMDA受容体関連の神経興奮毒性に対する治療など、未だ限られた治療効果しかえられていない虚血性脳障害治療戦略も進歩を遂げるかもしれない。

アトルバスタチンのヒト心筋に対する保護作用は、TNF- $\alpha$ およびJAK/STAT経路を介するミトコンドリア膜透過性遷移孔開口の抑制により惹起される。

Lemoine S, Zhu L, Legallois D, et al: Atorvastatin-induced cardioprotection of human myocardium is mediated by the inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening via tumor necrosis factor- $\alpha$  and janus kinase/signal transducers and activators of transcription pathway. *Anesthesiology* 2013; 118: 1373-84.

本研究は、TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ )、JAK/STAT (janus kinase/signal transducers and activators of transcription) 経路とミトコンドリア膜透過性遷移孔がアトルバスタチン惹起性心保護作用をヒト心筋で in vitro で検討する事を目的とし

た。

30分の低酸素とそれに引き続く60分の再酸素化中に、アトルバスタチン(0.1、1、10M)適用および適用なし(対照)ヒト右心房心筋短冊標本の等尺性収縮反応を観察した。低酸素終了5分前から再酸素化開始15分後までTNF- $\alpha$ 阻害薬、JAK/STAT阻害薬AG490あるいはミトコンドリア膜透過性遷移孔開口薬atractylosideを適用した。ミトコンドリア膜透過性遷移孔開口阻害薬シクロスポリンAは再酸素化開始後15分間、単独あるいはアトルバスタチンとTNF- $\alpha$ 阻害薬あるいはAG490の併用で適用した。再酸素化終了時の心筋標本の収縮力をベースラインの収縮力を用いてパーセントで表示し比較した(mean $\pm$ SD)。JAK/STAT経路のタンパク発現をウエスタンブロットティングで検討した。

アトルバスタチン0.1 $\mu$ M(70 $\pm$ 9%)、1 $\mu$ M(85 $\pm$ 5%)、10 $\mu$ M(89 $\pm$ 5%)およびシクロスポリンA(87 $\pm$ 10%)は再酸素化終了時の心筋収縮力を、対照(50 $\pm$ 3%)に比し有意に改善した。アトルバスタチン1Mは低酸素および再酸素化終了後の心筋組織中トロポニンIcレベルを対照に比し有意に抑制した(対照の26.34 $\pm$ 19.30ng/ml/gに対し4.64 $\pm$ 2.90ng/ml/g、P<0.01)。アトルバスタチン1M適用でえられた心筋収縮力の回復は、TNF- $\alpha$ 阻害薬(53 $\pm$ 8%)、AG490(56 $\pm$ 7%)あるいはatractyloside(48 $\pm$ 8%)の併用で相殺された。シクロスポリンAはTNF- $\alpha$ 阻害薬あるいはAG490の併用により失われたアトルバスタチンの心保護作用を回復させた(それぞれ87 $\pm$ 6%、83 $\pm$ 9%)。アトルバスタチンはJAK-2およびSTAT-3のリン酸化を引き起こし、TNF- $\alpha$ 阻害薬はこれを抑制した。

アトルバスタチン惹起性心保護作用には再酸素化早期のTNF- $\alpha$ およびJAK/STAT経路の活性化に伴うミトコンドリア膜透過性遷移孔開口の抑制が関与している事が明らかになった。本研究では、ヒト心筋組織を使用して以上の検討を行った点に意義があると考えられる。

(愛知医科大学麻酔科 木下浩之)

## II

### ST上昇を起こす心筋梗塞における診断直後の $\beta$ 遮断薬投与

Hirschl MM, Wollmann CG, Erhart F, et al: Benefit of Immediate Beta-Blocker Therapy on Mortality in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Crit Care Med 2013; 41: 1396-404.

STが上昇するタイプの心筋梗塞において、 $\beta$

遮断薬の投与は推奨されているにもかかわらず、どのタイミングで投与するかについては未だに議論の余地があるところである。

著者らはLower Austrian Myocardial Infarction Network(5つの院外救急サービス、5つのプライマリケアを担当する病院、1つの冠動脈インターベンションが可能な病院からなる)において、心電図によりST上昇型心筋梗塞と診断されてから30分以内にbisoprolol 2.5mgの経口投与が行われた群(早期群、n=343、52%)と、診断後24時間で投与した群(遅延群、n=321、48%)において、診断後48時間での生存を基準とした非ランダム化、前向きコホート観察研究を行った。

その結果、すべての原因による死亡率は遅延群で19.2%であったのに対し、早期群では10.7%であった(p=0.0022)。また、心血管系が原因となった死亡率においては、早期群で5.2%、遅延群で13.4%であった(p=0.0002)。さらに多変量回帰分析により、30分以内のbisoprololの投与が独立した死亡率低減因子であることがわかった(オッズ比0.55、p=0.033)。bisoprololの死亡率低減効果は、すべての原因による死亡のみならず、心血管系が原因となる死亡率も、心筋梗塞発症1年後においても持続していた。

これらの結果より、ST上昇を伴う心筋梗塞においては、診断直後における $\beta$ 遮断薬の投与が死亡率の減少に寄与するものと考えられた。

### 中心静脈圧は輸液反応性の指標となりうるか?

Marik PE, Cavallazzi R: Does the Central Venous Pressure Predict Fluid Responsiveness? An Updated Meta-Analysis and a Plea for Some Common Sense. Crit Care Med 2013; 41: 1774-81.

過去に行われたメタ解析において、中心静脈圧は輸液管理の指標として用いるべきではないと報告されているにもかかわらず、現在に至ってもまだ輸液の指標として推奨されている現実がある。

著者らは、MEDLINE、EMBASE、Cochrane Resister of Controlled Trialsなどから、中心静脈圧と心機能、それに続く前負荷の変化について相関係数、あるいは特性曲線下面積(area under the receiver operating characteristic curve: AUC)が示されているような43の最近の研究(健康者の対照群の設定:n=1、ICUでの研究:n=22、手術室での研究:n=20)を抽出し、中心静脈圧が輸液反応性の指標となるか?また、ICUと手術室の違いについてメタ解析により検討した。

その結果、全体で57 $\pm$ 13%の患者が輸液反応性を示した。全体のAUCは0.56(95%CI、0.54~0.58)

で、研究報告間での異質性は認められなかった。また ICU における AUC は 0.56 (95%CI, 0.52~0.60)、手術室における AUC は 0.56 (95%CI, 0.54~0.58)であった。中心静脈圧と1回拍出量変化、あるいは心係数変化との相関係数は全体では 0.18 (95%CI, 0.1~0.25)、ICU では 0.28 (95%CI, 0.16~0.40)、手術室では 0.11 (95%CI, 0.02~0.21)であった。

これまでCVPは右室拡張期終末容量(RVEDVI)を反映しているものと信じられており、またRVEDVIは前負荷を反映するものと信じられてきたため、CVPが輸液反応性の指標となると考えられてきたが、これらの仮定が正しくないため、論理に破綻を来しているものと思われる。従って、現在広く行われている輸液療法の指標としてのCVPの使用は、これを支持するデータがないことが明らかとなった。この方法は科学的根拠を欠いているため、使うべきではない。

#### 動脈圧波形解析による左室機能評価

**Scolletta S, Bodson L, Donadello K, et al: Assessment of left ventricular function by pulse wave analysis in critically ill patients. Intensive Care Med 2013; 39: 1025-33.**

集中治療患者において、左室機能は心エコー検査の数値化により評価することが可能である。一方で動脈圧波形解析 (pulse wave analysis: PWA) システムもまた持続的に心機能を観察することが可能である。

著者らは、これら2つの方法について比較を行い、動脈圧波形解析システムの有用性について検討した。70名の観血的動脈圧モニターを行い、心エコー検査が必要な集中治療患者を対象として、左室駆出率 (LVEF)、PWAによる収縮期左室圧上昇率 (AP-dP/dtmax)、心エコーによる収縮期左室圧上昇率 (EC-dP/dtmax)、またPWAによる心周期効率性 (cardiac cycle efficiency: CCE)、心エコーによる動脈と左室終末拡張期の弾性比 (Ea/Ees) について検討を行った。その結果、平均LVEFは $53 \pm 18\%$ で、平均CCEは $0.16 \pm 0.26$ であった。CCEはLVEFと相関関係を認め ( $r=0.88$ , 95%CI, 0.81~0.92,  $p<0.001$ )、2つの方法によるdP/dtmaxも最小限の偏りをもって ( $23.7\text{mmHg/ms}$ ; 95%CI,  $-23.6 \sim 71.0$ ) 相関関係を認めた ( $r=0.93$ , 95%CI, 0.87~0.96,  $p<0.001$ )。Ea/EesとCCEは逆相関を認めた ( $r=-0.81$ , 95%CI,  $-0.88 \sim -0.71$ ,  $p<0.001$ )。CCE値が0.07未満では、LVEF値が40%未満となることが感度0.93、特異度0.96 (AUC 0.98, 95%CI, 0.90~1.0,  $p<0.001$ ) で示された。同様にCCE値が0.12を超える場合には、LVEF値が50%以上となることが感度0.96、特異度0.82

(AUC 0.94, 95%CI, 0.87~1.0,  $p<0.001$ ) で示された。またCCE値が0.12未満では、Ea/Ees値が1.3以上となることが感度0.93、特異度0.89 (AUC 0.94, 95%CI, 0.83~1.0,  $p<0.001$ ) で示された。

以上より、PWAシステムにより観察される心収縮、心機能指標は簡単に得ることができ、集中治療患者において信頼できるものと思われた。

(愛知医科大学集中治療部 畠山 登)

### III

#### 治療抵抗性高血圧患者における腎交感神経除神経術後の24時間自由行動下血圧変化

**Mahfoud F, Ukena C, Schmieder RE, et al: Ambulatory blood pressure changes after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. Circulation 2013; 128: 132-40.**

治療抵抗性高血圧患者においてカテーテルを用いた腎交感神経除神経術 (RDN) は診察室血圧 (officeBP) を下げるが、24時間自由行動下血圧測定 (ABPM) での有効性についてはよくわかっていない。本研究では346名中303名の白衣高血圧ではない治療抵抗性高血圧患者でABPMを行いRDNの効果を検討した。その結果、少なくとも1年間の観察では、RDNは真の治療抵抗性高血圧患者のABPMにおいてofficeBPを下げるのと同様に有効性が認められた。一方、偽性治療抵抗性高血圧患者 (ABPMでは正常血圧を示す患者) ではofficeBPのみ低下した。

RDNは腎交感神経活性化および全身の交感神経活性化がもたらす病態に対して有効性があることが期待されている。治療抵抗性高血圧患者に対しての治療が開始され欧州では広く行われている。米国では大規模の治験が開始されておりその結果がもう少し早くすると発表される。RDNに対する有効性を疑問視する人たちの懸念の一つが、対象がABPMでも高血圧を呈し、診察室血圧だけでなく本当に降圧効果が認められるか、という点であった。本研究の成績はその有効性を支持するものである。他の施設からの研究やより長期間のフォローアップでどうかについては今後の課題である。カテーテルアブレーションという手法はインターベンションを行う医師にとっては魅力的である。心不全や睡眠時無呼吸症候群など他の病態への応用も開始されており、デバイス開発の競争も激化している。しかし、病態生理を理解した上でその適応を決めていくべきであろう。

### 上腕動脈血流を介した血管拡張は一酸化窒素のバイオアッセイとなりうるか？

Wray DW, Witmann MAH, Ives SJ, et al: Does brachial artery flow-mediated vasodilation provide a bioassay for NO? Hypertension 2013; 62: 345-51.

上腕動脈血流を介した血管拡張反応 (FMD) における NO の役割について若年健常者で検討した。NO 合成酵素阻害薬として NG-monomethyl-L-arginine (L-NMMA) を用いた。上腕動脈血流を増やす方法としては、遠位部と近位部のそれぞれ5分間の血流遮断解除後の血流増加に伴う上腕動脈血管拡張反応を調べた。L-NMMA 自体によるシアストレスの低下を考慮すると L-NMMA 後の FMD は変化しなかった。これらの結果は、NO が FMD を規定しているという前提に疑問を投げかけるものである。

血管内皮機能の評価法として FMD は従来の静脈閉塞プレチスモグラフィで抵抗血管の評価する方法に比べ非侵襲的かつ簡便である。そのため、血管内皮機能評価法として普及してきている。しかし、以前から一部の研究者から危惧されていたが、本研究の成績は、FMD は必ずしも NO の産生による血管拡張機能を見ていない可能性を示唆する。加えるならばシアストレスの条件が必ずしも一致していない FMD による血管内皮機能評価の困難さも考慮すべきである。さらに、FMD で見ているものは抵抗血管の NO 産生能ではなく上腕動脈という中等度の血管の血管径の変化を観察しているという点を忘れてはならない。

### 心房細動患者におけるダビガトラン治療の長期多施設観察研究

Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, et al: The long-term multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study.

抗凝固薬ダビガトランの無作為長期観察研究 (RE-LY trial) では、心房細動患者における脳卒中や全身性塞栓症の予防として二つの容量のダビガトラン投与の有効性、安全性が示された。本研究ではさらに平均 2.3 年のフォローアップを続けた観察結果が報告された。その結果、ダビガトラン 110mg (低容量) 群とダビガトラン 150mg (高容量) 群の両群とも安定した有効性を示した。ただし、出血性合併症は高容量群でやや多かった。

ワルファリンに替わり新規経口抗凝固薬が多く使用され始めている。凝固因子としてトロンビンや別に血液凝固 Xa 因子阻害薬など多くの薬剤が使用可能になっている。わが国でもダビガトランの有効性は示されている。調節の煩雑さが無いなど利点も多い。しかし、心房細動患者の塞栓症を防ぐという大きな役割が果たせても大きな出血性合併症が生じると悲惨である。年齢、腎機能など注意する点も多く、APTT も含めモニターの役に立つという話もある。日本人では低容量の使用が多いともいわれている。また、ワルファリンでコントロール良好な患者に対して新規経口抗凝固薬に変更するか、その場合の決め手は何かなどこれからの臨床研究成果や実地での使用経験からの報告には注意を払って上手に使用していきたい。併用薬における注意点も重要である。抗血小板薬との併用は出血リスクを高めるため避けることになっているが、冠動脈形成術などを施行された患者では抗血小板薬が入る。また、他疾患のため手術が必要な場合どうするかなど今後の課題である。

(九州大学医学研究院 廣岡良隆)

## 質疑応答

### 抗凝固薬について教えてください

(大阪府：K.S.)

(回答) 井尻好雄\*、加藤隆児\*、林哲也\*

#### 抗凝固薬の種類、作用と効能・効果

1. 抗凝固薬の種類および作用機序：  
内服抗凝固薬の表(表1)を参照
2. 薬価基準収載(表1の最下段)から1年経過後より長期投与可能
3. 効能・効果に注意!!
  - ワルファリンはすべての血栓・塞栓の予防に使用可。
  - ダビガトラン(プラザキサ)、リバーロキサバン(イグザレルト)、アピキサバン(エリキュース)の効能・効果は「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」⇒心原性塞栓性脳梗塞の予防。
  - エドキサバン(リクシアナ)の効能・効果は「下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓症塞栓の発症抑制」(⇒肺塞栓症の予防)であり、現在「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」に対する効能・効果の治験中
4. ダビガトラン(プラザキサ)は非吸収性のスロンノンをもとに新しく合成された化合物であるため、吸収率は6.5%である。
5. 抗凝固薬(注射剤)
  - ヘパリン
  - 低分子ヘパリン
  - アルガトロバン(スロンノン)

#### 抗凝固薬の減量の目安

1. 表の投与量変更(減量)の目安を参照
2. ワルファリン  
CYP2C9あるいはビタミンKエポキシド還元酵素複合体(VKORC1)の遺伝多型により、効果が強く発現したと報告されている<sup>1)</sup>。投与量の個別化は現在のところ治療効果を見ながら注意深く行う<sup>2)</sup>。
3. ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン。

排泄：P糖タンパク(P-gp)(未変化体で腎排泄)⇒腎機能低下者減量  
(ワルファリンはCYPにより肝代謝される)

4. 腎機能低下の目安
  - 70歳以上では、Cockcroft & Gaultの式  
$$\text{Ccr} = (140 - \text{Age}) \times \text{Wt} / 72 \times \text{Scr}$$
により、クレアチニンクリアランス(Ccr)は、おおよそ50mL/min未満となる。  
すなわち、70歳以上の患者は中等度腎機能低下者と考へて処方すべきである。  
⇒すべてP-gpの排泄薬剤  
(ダビガトラン、エドキサバン)は、投与量2/3~1/2が目安(ex. digoxinは高齢者では1/2)。
  - ダビガトラン、エドキサバン。  
(腎排泄(P-gp)) 禁忌：Ccr<30mL/min
  - リバーロキサバン(2:1)  
アピキサバン(1:1)  
(肝代謝(CYP3A)：腎排泄(P-gp))  
禁忌：Ccr<15mL/min  
(腎排泄のみのダビガトラン、エドキサバンより腎機能低下者に使用しやすい)。
5. 肝代謝(肝排泄ではない)
  - リバーロキサバン、アピキサバンは肝代謝も受けるため、Child-Pugh肝障害分類(A：軽症、B：中等度、C：重症)のうちB、Cは禁忌(表2)。
  - ワルファリンはCYP3A、CYP2C9などにより代謝されるため、重篤な肝障害患者は禁忌。

#### 術前中止時期と効果発現/効果消失時間

1. ワルファリン：
  - 術前3~5日前に中止
  - 効果発現3~5日/効果消失3~5日
  - 血中濃度とは無関係
  - 理由；ワルファリンは、肝臓内でビタミンKの補酵素と結合し、凝固タンパクの生成を阻害する。従って、血液中の凝固タンパクが低下(効果発現)するために3日程度必要であ

り、逆に、血液中の凝固タンパクが元に戻るために3日程度必要。

2. ダビガトラン：

術前1～2日前に中止（半減期(T1/2)に準拠）  
血中濃度と効果の相関性なし。

T1/2：10hで1日2回。理由：ダビガトランの吸収率が6.5%と低いため、吸収にバラツキが生じやすい。

⇒血中濃度のバラツキあるいは、副作用の確認のための血中濃度測定（TDM）をする。

3. リバーロキサバン、エドキサバン：術前日に中止血中濃度と効果の相関性有

(T1/2：1日1回リバーロキサバン6～9h、1日2回エドキサバン5h。)

4. アピキサバン：

2～4日前に中止

血中濃度と相関性不明（T1/2：6～8h）

**効果の指標／中和剤および過量投与時の対処**

1. ワルファリン<sup>3)</sup>

•PT-INR（有効域2.0～3.0）

ただし、70歳以上は1.6～2.6。

•PT-INR 2.0～3.0で治療中に虚血性脳血管障害や全身塞栓症を発症した場合は、抗血小板薬の追加やPT-INR2.5～3.5でのコントロール。

•ワルファリン投与中の出血性合併症の対処：重症度に応じたワルファリン減量または中止（重症度が中等度か重度）と必要に応じたビタミンK投与。

•早急にワルファリンの効果は是正する必要がある場合：新鮮凍結血漿や乾燥ヒト血液凝固第IX因子複合体製剤（保険適用外）の投与。また、乾燥ヒト血液凝固第IX因子複合体製剤によって是正されたPT-INRの再上昇を避けるための、乾燥ヒト血液凝固第IX因子複合体製剤とビタミンK併用投与。

2. ヘパリン<sup>3)</sup>

•ヘパリン投与中の出血性合併症の対処

重症度に応じたヘパリン減量や中止、および硫酸プロタミンによる中和。

3. ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン。

•効果の指標/中和剤は知られていない（表参照）。対処法は、投与中止。本群薬剤は半減期が1日以内であること、血中濃度と効果がおおむね一致していることから、投与中止後、24時間以内に血中濃度は1/2～1/4に低下するため、理論上、出血傾向の危惧は回避される。ただし、腎機能低下者、老人はその限りではない。

•緊急度に応じて濃厚赤血球輸血、新鮮凍結血

漿、血小板輸血を投与する。

•リバーロキサバンについては、濃縮プロトロンビン複合体製剤（PCC）や活性型プロトロンビン複合体製剤（aPCC；ファイバ）を投与する方法もある<sup>4)</sup>（適応外使用）。

**相互作用について気をつけること**

表1の相互作用、禁忌を参照。

1. リバーロキサバン、アピキサバン肝代謝（CYP3A）と腎排泄（P-gp）の2種類の代謝・排泄経路がある。グレープフルーツ、CYP3A阻害薬、アミオダロン、ジソピラミド、キニジン、シベンズリン。

⇒リバーロキサバン、アピキサバンと抗不整脈薬のTDM（血中濃度測定）により、血中濃度の変動をチェックする。

2. ダビガトラン、エドキサバン腎排泄（P-gp）P-gp阻害薬（グレープフルーツ）、イトラコナゾール（禁忌）

⇒グレープフルーツと抗凝固薬の血中濃度は観察（TDM）する。

3. ダビガトランとベラパミル塩酸塩（経口剤）との相互作用

ダビガトランとベラパミル（経口）との併用によりダビガトランの血中濃度が上昇することがあるため、本剤1回110mg 1日2回投与を考慮すること。また、本剤服用中に新たにベラパミル塩酸塩（経口剤）の併用を開始する患者では、併用開始から3日間はベラパミル塩酸塩服用の2時間以上前に本剤を服用させること（ダビガトラン添付文書より）。

解説；ベラパミル（P-gpにより排泄）との相互作用はダビガトランのみである。これは、ダビガトランの大半が腎排泄（P-gp）されるためである。さらに服薬を2時間以上、間隔をあけるのは血中濃度の最大到達時間（Tmax）がどちらの薬剤も2時間であるためである。さらに併用開始から3日間は、ダビガトランの血中濃度が定常状態になるまでの時間と考えられる。

※グレープフルーツはCYP3A阻害だけでなくP-gp阻害作用も報告<sup>5)</sup>がある。

**妊婦・授乳婦への投与**

1. 禁忌：ワルファリン、リバーロキサバン。

2. 他の薬剤（表1）は有益性投与となっているが、原則は禁忌とすべき。

3. 授乳婦：本剤投与中の授乳婦には授乳を避けさせること。〔母乳中に移行し、新生児に予期しない出血があらわれることがある。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。〕

表 1 内服抗凝固薬

	ワルファリン (ワーファリン; エーザイ)	ダビガトラン (プラザキサ; 日本ベーンリンガー)	リバーロキサバン (イグザレルト; バイエル)	エドキサバン (リクシアナ; 第一三共)	アピキサバン (エリクセス; ファイザー)
カテゴリー	経口抗凝固薬 [血栓・塞栓の予防] (低用量アスピリン、チクロピジン、クロピドグレル等の抗血小板薬と区別すること)				
作用機序	プロトロンビン、第Ⅶ、第Ⅸ、第Ⅹ因子の生合成抑制	直接トロンビン阻害	第Ⅹa因子阻害作用	第Ⅹa阻害作用	第Ⅹa阻害作用
効能・効果	血栓塞栓症(静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症など)の治療及び予防	非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制	非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制	下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓症塞栓の発症抑制	非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
含量(剤型)	0.5mg, 1m, 5mg (錠剤)	75mg, 110mg(カプセル)	10mg, 15mg (錠剤)	15mg, 30mg (錠剤)	2.5mg, 5mg (錠剤)
用法・用量	初回投与量は、1-5mg 1日1回、数日かけて維持量を決定する。	1回150mg(75mgカプセルを2カプセル)を1日2回経口投与。	1日1回食後に経口投与。	1日1回経口投与	1回5mgを1日2回経口投与
投与量変更(減量)の目安	CYP2C9欠損者減量 <sup>a)</sup> ピタミンK工ボキシト還元酵素複合体1(VKORC1)遺伝子多型	Ccr=30-50mL/min(中等度腎障害); P-gp阻害剤併用患者, 70歳以上の患者; (110mgカプセルを1カプセル)を1日2回投与。	Ccr=30-49mL/min(中等度腎障害者); 10mgを1日1回投与。 Ccr=15-29mL/min(高度腎障害患者); 慎重に検討した上で、投与する場合は、10mgを1日1回投与。	体重40kg未満の患者, Ccr=30-50mL/min(中等度腎機能障害患者); 15mg 1日1回に減量。	80歳以上, 60kg以下、血清クレアチニン1.5mg/dL以上に応じて、1回2.5mg 1日2回投与へ減量 2つ以上
排泄経路	S体; 主にCYP2C9で代謝	主に腎排泄(P-gp)	肝代謝(CYP3A); 腎排泄(P-gp) = 2:1	10%肝代謝(CYP3A)/主に腎排泄(P-gp)	未変化体尿中排泄: 約27%、代謝物: 約25%
効果発現/消失時間 T1/2, Tmax (術前中止時期)	3-4日/3-4日; 半減期とは無関係(3-4日前に中止)	1-2日以内/1-2日以内; 半減期に準拠(Tmax=4h, T1/2=10-13h)(1-2日前に中止)	数時間/24時間以内; 血中濃度にほぼ準拠(Tmax=0.5-4h, T1/2=6-9h)(前日に中止)	数時間/24時間以内; 血中濃度にほぼ準拠(Tmax=0.5-3h, T1/2=5h)(前日に中止)	Tmax: 3~3.5h, T1/2: 2.6~8h(2~4日前に中止)
血中濃度と効果の相関性	なし	なし	有り	有り	不明
バイオアベイラビリティ(BA; %)/pKa	93 <sup>b)</sup> /4.5	6.5%/pKa1=4.0, pKa2=6.7	100%/不明	53.6-55.6%(カニクイザル)/pKa6.7	外国人健康成人: 50%/不明

効果の指標/中和剤	PT-INR(2.0-3.0、70歳以上:1.6-2.6)/20<INR時ビタミンK	なし/知られていない (トランプ時aPTT>80秒;大出血)	PT時間/知られていない	なし/知られていない	知られていない
過量投与時	ビタミンK製剤の静脈内投与で、一般的には数時間以内で回復する。	投与中止。大部分腎排泄;利尿処置を施す。外科的止血、新鮮凍結血漿輸液など適切な処置を検討する。	投与中止。外科的止血、補液及び血行動態の管理、血液製剤(合併する貧血又は凝固障害に応じて濃厚赤血球輸血、新鮮凍結血漿輸注を行う)又は血小板輸血	投与中止。外科的止血、新鮮凍結血漿輸注、血漿交換等	活性剤による処置を考慮すること。症状に応じて外科的止血や新鮮凍結血漿の輸注等も考慮すること。
相互作用	ビタミンK含有食品・薬剤	P-gp基質ペラパミル、P-gp阻害薬(イトラコナゾール)、グレープフルーツ	(グレープフルーツ)	P-gp阻害薬(グレープフルーツ)	(グレープフルーツ)
妊婦・その他への投与	禁忌	妊婦、産婦、授乳婦等への投与;有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与	禁忌	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与。授乳婦には授乳を避けさせる。	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与。授乳婦には授乳を避けさせる。
禁忌の拮抗 (詳細は禁忌項目参照)	納豆、クローラ重篤な肝・腎障害 妊婦又は妊娠の可能性のある婦人、骨粗鬆症治療用ビタミンK2(メナテトレンボン)製剤を投与中の患者	透析患者 腎障害:高度(Ccr<30mL/min) 経口イトラコナゾール併用患者	Ccr<15mL/min、高度腎不全患者 Child-Pugh分類B、C;中等度以上肝障害患者、妊婦又は妊娠している可能性のある女性	腎障害:高度(Ccr<30mL/min)	Ccr<15mL/min
薬価基準収載年月 (月/日)	1982年8月	2011年3月	2012年4月	2011年/7月	2013年/2月

a) Takeuchi F, McGinnis R, Bourgeois S, et al. A Genome-Wide Association Study Confirms VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 as Principal Genetic Determinants of Warfarin Dose. 2009; 5(3): e1000433

b) Majerus PW, Tollefsen DM: グッドマンギルマル薬理書(下)第10版2003, p2564

T1/2: 半減期

Tmax: 最高血中濃度到達時間

表2

Score	1	2	3
脳症	なし	Grade1-2	Grade 3-4
腹水	なし	軽度	中等度
Bil (mg/dl)	<2	2-3	3<
Alb (g/dl)	3.5<	2.8-3.5	<2.8
PT (s)	1-4	4-6	6<
(%)	80%<	50-80%	<50%
PBC Bil	1-4	4-10	10<

Grade A: 5-6 点

Grade B: 7-9 点

Grade C: 10-15 点

#### Child-Pugh 分類

Child-Pugh と肝硬変の予後との関係：スコアが8~9点の場合には1年以内に死亡する例が多く、10点以上になるとその予後はおよそ6ヶ月(肝移植適応研究会による他施設での肝硬変死亡例からの検討による)。

#### 血液中の指標

1. ワルファリン  
PT-INR (2.0~3.0)、70歳以上(1.6~2.6)は、目安と考えるべき。抗血小板薬併用時は、少し低い設定値を用いるなど、患者個別のPT-INRを模索する<sup>36)</sup>。
2. ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン。  
PT-INR、aPTTのレスポンス不良のため測定しない。薬物血中濃度測定を行い、腎機能低下や薬物相互作用による血中濃度の変動を確認する。⇒副作用の発現をチェックするためのTDM

#### 文献

- 1) Takeuchi F, McGinnis R, Bourgeois S, et al: A Genome-Wide Association Study Confirms VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 as Principal Genetic Determinants of Warfarin Dose. *PLoS Genet* 2009; 5(3): e1000433.
- 2) Scott SA, Patel M, Martis S: Copy number variation and warfarin dosing: evaluation of CYP2C9, VKORC1, CYP4F2, GGX and CALU. *Pharmacogenomics* 2012; 13(3): 297-307.
- 3) 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン (2009年改訂版)
- 4) バイエル薬品:イグザレルト適正使用ガイド(第2版、2012年4月)
- 5) Miyama T, Takanaga H, Matsuo H: P-Glycoprotein-Mediated Transport of Itraconazole across the Blood-Brain Barrier. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42(7): 1738-44.
- 6) Wang KL, Ching CE: Optimal international Normalized ratio for atrial fibrillation in Asians and Japanese—Do we really know?—. *Circulation Journal* 2013; 77: 2242-3.

## 第34回日本循環制御医学会総会議事録

開催日時：2013年(平成25年)6月8日(土) 11:15~12:00

開催場所：福井県民ホール 第一会場

理事長、重見研司先生の挨拶があり総会を開始した

### 1. 会員動向 (3月31日現在)

事務局引き継ぎ時点での行方不明者、重年会費未納者を整理したのちの会員数の報告があった

全会員数 353名、内訳 一般会員 329名、名誉会員 24名

賛助会員 7社、24年度の入会者 7名、退会者 4名である

物故会員 谷口興一先生(名誉会員)、村上誠一先生(名誉会員)

黙祷を捧げた

### 2. 第35回日本循環制御医学会準備状況 廣岡先生

会長、廣岡先生より状況報告があった。会期は7月4日、5日、会場は九州大学医学部百年講堂で開催。テーマは『臓器間情報ネットワークの理解と介入による循環制御』

教育講演、シンポジウム、特別講演等現在検討中。

### 3. 第36回日本循環制御医学会会長

愛知医科大学麻酔科学講座 木下浩之先生の報告があった

### 4. 2012年度収支決算報告

スライドによる資料に基づき説明がなされた。

監事の上村、公文両先生からの適正である旨の監査報告があり、承認を得た。

### 5. 2013年度予算案

同じくスライドによる資料に基づき説明があった。今までは斎藤基金、山本基金が一般予算と合算されて運営されてきたが、新年度からは、一般会計から切り離し、それぞれ斎藤基金、山本基金を別会計にして運営する旨報告があった。

一般会計予算では、従来経費に比べ学術誌の発行に関し、紙ベースでの発行を止め、PDF化しホームページへの掲載に変えることによる点、事務局移行により運営経費が軽減される点などが説明され、会費徴収率をアップするなど努力していく事とし、予算案を承認された。

### 6. 編集委員会のメンバー交代について

提示資料を基に説明があり、主幹を外先生より重見先生へ交代のほか、査読に関して Section Editor 制をとり7分野に分け、各表示された先生に担当戴き、査読員は評議員の先生全員とする。また、今までの紙媒体の雑誌ではなく、PDFで作成しWEB上に載せることとなっている旨報告があり、また投稿規定案が提示され、承認された。

### 7. 表彰

齋藤賞 中村武人先生(神戸海星病院)

原著論文

Preoperative Examination Findings for Prediction of Use of Inotropic Agents at Weaning from Cardiopulmonary Bypass

の決定が報告され承認された。賞状、記念品と賞金¥100,000が贈呈された。

山本賞

一般演題各セッションから座長、コメンテーターの先生方の採点表により1名の優秀演題を選び、会長賞として賞状と記念品を贈呈し、その中から最優秀演題を山本賞として賞状と記念品、賞金¥50,000が贈呈された。

終了時間になり閉会となった。

## 会計監査報告書

日本循環制御医学会  
理事長 重見研司 殿

日本循環制御医学会会則第8条に基づき2012年(平成24年)度に関する会計・資産を監査しましたので報告いたします。

- 1 監査実施日 2013年6月3日及び6月6日
- 2 2012年度監査報告

日本循環制御医学会事務局より証拠書類ならびに諸帳票、預金通帳の現物の提示を受け、会計収支報告書に基づき厳正な監査を行った結果、いずれも適正であることを認めました。

2013年 6月 6日

日本循環制御医学会

監事 上村 裕一 

監事 公文 啓二 

## 日本循環制御医学会2012年度収支決算報告書

(2012年1月1日—2013年3月31日)

収入の部	予 算	新事務局		新・旧計	差 異	備 考
		旧事務局 06月30日まで	07月01日～3月31日 旧事務局口座 新事務局口座			
1. 繰越金	14,929,622	14,929,622		14,929,622	0	
2. 年会費	2,500,000	3,105,000	350,000	30,000	3,485,000	985,000 13年前受金10000
3. 広告掲載費	800,000	790,000	20,000	20,000	830,000	30,000
4. 雑収入	160,000	95,925	190,220	36,165	322,310	162,310
5. 特別掲載料	150,000				0	-150,000
6. その他	0			167,345	167,345	167,345 第33回学会
<b>2012年度収入合計</b>	<b>18,539,622</b>	<b>18,920,547</b>			<b>19,734,277</b>	<b>1,194,655</b>
<b>支出の部</b>						
1. 事業費						
学会誌発行費(含原稿料)	3,400,000	1,734,607		2,408,869	4,143,476	-743,476
委員会費	800,000	644,090			644,090	155,910
学術集会補助費	2,000,000	2,000,000			2,000,000	0 33回34回学会分
HP運営維持費	0			42,000	42,000	-42,000
HP作成	0			168,000	168,000	-168,000
齊藤賞・会長賞		150,000			150,000	-150,000
2. 事務費						
事務委託費	525,000			315,000	315,000	210,000
印刷・コピー費	0			144,235	144,235	-144,235
通信連絡費	100,000	43,595		98,481	142,076	-42,076
事務用品費	150,000	89,736		15,630	105,366	44,634
人件費	600,000	330,000			330,000	270,000
交通・宿泊費	0	78,841			78,841	-78,841
支払手数料	50,000	36,865	2,890	9,070	48,825	1,175
雑費	0				0	0
3. 予備費	200,000				0	200,000
4. 翌年度への繰越金	10,714,622				11,422,368	-707,746
<b>2012年度支出合計</b>	<b>18,539,622</b>				<b>19,734,277</b>	<b>-1,194,655</b>

## 日本循環制御医学会一般会計2013年度予算

(2013年4月1日—2014年3月31日)

収入の部	2013年度 予算	備考
1. 繰越金	5,649,248	
2. 年会費	2,800,000	(目標: 納入率約80%)
3. 雑収入	300,000	著作権料・データ使用料・受取利息等
<b>収入合計</b>	<b>8,749,248</b>	

支出の部	2013年度 予算	備考
1. 事業費		
循環制御発行費	1,000,000	
会議費(理事会・委員会)	800,000	
学術集会補助費	1,000,000	第35回学会
HP運営維持費	50,000	レンタルサーバー
2. 事務費		
事務委託費	525,000	
印刷・コピー代	200,000	
通信連絡費	150,000	
事務用品	100,000	
人件・交通費	600,000	
支払手数料	50,000	
雑費	50,000	
3. 予備費	200,000	
4. 翌年度への繰越金	4,024,248	
<b>支出合計</b>	<b>8,749,248</b>	

**日本環制御医学会2013年度齋藤賞予算**

(2013年4月1日—2014年3月31日)

	予	算	備	考
<b>収入の部</b>				
1. 繰越金		5,401,815		
2. 入金金額		0		
3. 雑収入		0		
<hr/>				
2013年度収入合計		5,401,815		
<b>支出の部</b>				
齋藤賞賞金		100,000		
2014年度への繰越金		5,301,815		
<hr/>				
2013年度支出合計		5,401,815		

**日本循環制御医学会山本基金2013年度予算**

(2013年4月1日—2014年3月31日)

	予 算	備 考
<b>収入の部</b>		
1. 繰越金	371,305	
2. 入金金額		
3. 雑収入		
<b>2013年度収入合計</b>	<b>371,305</b>	
<b>支出の部</b>		
学会会長賞	50,000	
2014年度への繰越金	321,305	
<b>2013年度支出合計</b>	<b>371,305</b>	

## 第 35 回日本循環制御医学会総会 準備状況

第 35 回日本循環制御医学会総会を、平成 26 年 7 月 4 日（金）5 日（土）の 2 日間にわたり福岡市の九州大学医学部百年講堂において、廣岡良隆会長（九州大学大学院医学研究院先端循環制御学講座教授）のもと開催します。

循環器疾患が、心臓や血管だけでなく脳・腎臓・肺・内分泌臓器など多臓器間の連関異常によるものであるという概念が昨今提唱されており、臓器間情報ネットワークにおける循環制御異常が新たな治療標的として脚光を浴びています。したがって、本総会では「臓器間情報ネットワークの理解と介入による循環制御」をテーマとして、基礎研究からデバイス治療まで幅広く議論を展開します。循環器内科・心臓外科・麻酔科各領域でシンポジウム・教育講演・特別講演を企画し、一般演題も多数応募します。さらに今回の新しい企画として、循環制御の観点で議論する case report セッションと、演者・座長とも若手で構成する自由討論の若手研究者セッションを行います。

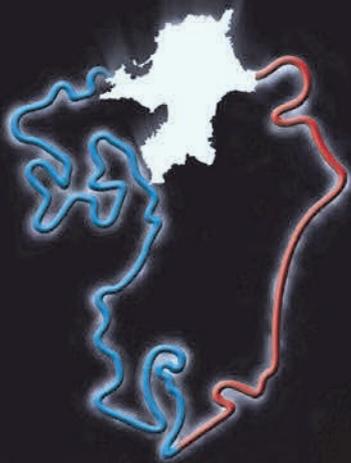
平成 25 年 1 月より演題募集を開始します（4 月締切予定）。プログラム内容を含めた本総会の情報は随時ホームページ（<http://n-practice.co.jp/JSCCM35/>）に掲載し、facebook ページも開設予定です。7 月は博多祇園山笠で福岡の街全体がもっとも活気づいています。そのエネルギーを分かち合い、循環制御の新たなステージへ進むべく、何卒よろしくご厚意申し上げます。

第 35 回日本循環制御医学会総会事務局長  
岸 拓弥

# 臓器間情報ネットワークの 理解と介入による循環制御



# 第35回日本循環制御医学会総会



会期 2014年 **7/4・5** 金 土

会場 **九州大学医学部  
百年講堂**

会長 **廣岡 良隆**  
九州大学大学院医学研究院先端循環制御学講座 教授



事務局 九州大学大学院医学研究院循環器内科  
事務局長 岸 拓弥  
〒612-8582 福岡市東区馬出3丁目1番1号  
TEL:092-642-5360 FAX:092-642-5374  
E-MAIL:jsccm35@cardiol.med.kyushu-u.ac.jp

運営事務局 株式会社 エヌ・プラクティス  
〒541-0046 大阪市中央区平野町1-8-13平野町八千代ビル7階  
TEL:06-6131-8686 FAX:06-6203-6730  
E-MAIL:seigy35-secretariat@n-practice.co.jp

The 35th Annual Meeting of Japan Society of Circulation Control in Medicine

(九州大学医学部循環器内科学教室 岸 拓弥)

## 日本循環制御医学会会則

### 第1章 総 則

第1条 本会は日本循環制御医学会 Japan Society of Circulation Control in Medicine (JSCCM) と称する。

第2条 本会の事務局を〒160-0022 東京都新宿区新宿 1-15-11(株)グローバルエクスプレス国際会議センター内におく。

### 第2章 目的および事業

第3条 本会は体液循環の調節機構および体液循環の管理・制御などの領域をめぐる学際的研究を通して医学の進歩に貢献することを目的とする。

第4条 本会は第3条の目的を遂行するために次の事業を行う。

1. 学術研究集会等の開催を年1回以上行う。
2. 会誌等の発行を行う。
3. 内外の関係諸団体との交流・協力活動を行う。
4. その他、第3条の目的を遂行するために必要な事業を行う。

### 第3章 会 員

第5条 本会の会員は次の4種類とする。

1. 正会員 本会の目的に賛同し、所定の会費を納入する医師または医学研究者
2. 名誉会員 本会の目的に関して功労のあった個人
3. 賛助会員 本会の目的に賛同し、所定の会費を納入する個人または団体
4. 協賛会員 本会の目的に賛同し、期限付きで寄付を行う個人または団体

### 第4章 役 員

第6条 本会に次の役員をおく。

1. 理事長 1名
2. 学会長 1名
3. 理事 若干名
4. 監事 2名
5. 評議員 若干名
6. 事務局長 1名

第7条 役員を選出法と任期

1. 理事長は理事の互選により選出する。
2. 理事および監事は評議員会において選出し、総会の承認を得る。
3. 理事長、理事および監事の任期は3年とし、再任を妨げない。
4. 評議員は理事会において選出し、理事長が委嘱する。評議員の任期は3年とし、再任を妨げない。
5. 事務局長は、理事長が任命する。任期は3年とし、再任を妨げない。
6. 理事、監事および評議員の任期は定期総会の翌日から3年後の定期総会終了日までとする。補充または増員によって選出された役員の任期は、前任者または現任者の残任期間とする。

第8条 役員の仕事

1. 理事長は理事会を組織して会務を執行する。
2. 監事は会の運営並びに経理を監査する。
3. 事務局長は本会の事務を担当する。

第9条 学会長の選出と職務

1. 学会長は理事会において選出し、評議員会の承認を得て総会に報告する。
2. 学会長は学術研究集会を主催する。
3. 学会長は評議員会および総会の議長となる。
4. 学会長の任期は1年とする。

第10条 名誉会員は理事会が推薦し、評議員会の承認を経た個人とする。名誉会員は評議員会に出席して意見を述べることができる。

#### 第5章 総会および評議員会

第11条 総会は正会員および名誉会員をもって構成される。

第12条 定期総会および定期評議員会は、年1回開催される。

第13条 臨時総会および臨時評議員会は、理事会の議決を経て開催される。

第14条 議決は出席者の過半数の賛成による。

#### 第6章 会計

第15条 本会の会計年度は4月1日から翌年3月31日までとする。

第16条 本会の経費には、会費、寄付金およびその他の収入をもってあてる。

#### 第7章 補則

第17条 本会則は理事会および評議員会の議決ならびに総会の承認を経て、改正することができる。

第18条 この会則は1999年5月16日から施行する。

#### 細則

第1条 会費は次の通りで、前納するものとする。

- ・正会員年額10,000円、循環制御誌の代金を含む。
- ・賛助会員年額1口50,000円。
- ・名誉会員は会費の納入を必要としない。

第2条 この細則は理事会および評議員会の議決によって改正することができる。

<1990年7月14日改正>

<1993年5月28日改正>

<1999年5月14日改正>

<2003年9月30日改正>

<2008年7月01日改正>

<2012年6月03日改正>

## 「循環制御」(電子版) 投稿規定

本誌は、他誌に未発表の、投稿中でないものだけに限り、和文あるいは英文で循環制御に関する論文を投稿の対象とします。投稿原稿の採否は、「循環制御(電子版)」編集委員が査読の上で決定します。通常、採否決定まで約1ヶ月です。

### 1. 投稿の種類

- 1) 総説 (Review) 原則として依頼原稿としますが、一般からの投稿も歓迎します。
- 2) 原著論文 (Original article) 基礎および臨床研究に関する論文。
- 3) 症例報告 (Case report) 症例提示を目的とした論文。
- 4) 短報 (Short communication) 基礎および臨床研究、症例提示あるいは、掲載論文についての編集部への寄稿等で、以下に示す基準をみたすもの。
- 5) 書簡 (Letter to editor)

### 2. 原稿の体裁

原稿のうち、本文(図の説明を含む)は、すべてA4版横書きで、1ページあたり25行程度のダブルスペースとし、MSワード(Windows版、Mac版のいずれでも可)を使用し、1つのファイルとして作成して下さい。図はMSパワーポイント(Windows版、Mac版のいずれでも可)を使用し、表はMSワード(Windows版、Mac版のいずれでも可)を使用して作成し、それぞれ別々のファイルとして下さい。

### 3. 原稿の字数制限(要約と引用文献を含む。)

原稿の種類	和文制限字数(字)	英文語数制限(words)
総説	12,000	6,000
原著	10,000	5,000
症例報告	4,000	2,000
短報	2,000	1,000
書簡	1,000	500

### 4. 表紙(和文および英文にかかわらず、第1ページ)

表紙には、和文および英文にかかわらず、以下の項目を記して下さい。

- 1) 表題、2) 著者名、3) 所属機関名、4) 所属機関の住所、5) 所属機関の電話番号、6) 所属機関のファクシミリ番号、7) 著者の連絡先の住所、8) 著者の連絡先の電話番号、9) 著者の連絡先のファクシミリ番号、10) 著者の電子メールアドレス

### 5. 要約(和文および英文にかかわらず、第2ページ)

原稿の種類	和文制限字数(字)	英文語数制限(words)
総説	300	250
原著	300	250
症例報告	不要	不要
短報	不要	不要
書簡	不要	不要

### 6. 英文抄録とキーワード(和文原稿の第3-4ページ)

和文の総説および原著については、本文とは別に以下の英文を添付して下さい。

- 1) 表題、2) 著者名、3) 所属機関、4) 所属機関の住所、5) 英文抄録(250words以内)、6) キーワード(3~5words)

英文は、原則として英文校正業者に依頼し、英文のチェックを受け、投稿時にチェックが終了していることを示す文書を添付して下さい。

### 7. 本文の体裁

原著は緒言(Introduction)、方法(Methods)、結果(Results)、考察(Discussion)、謝辞(Acknowledgement)、文献(References)、図表説明(Figure legends)の順とし、症例報告は緒言(Introduction)、症例提示(Case report)、考察(Discussion)、謝辞(Acknowledgement)、文献

(References)、図表説明(Figure legends)の順としそれぞれ新しいページから開始して下さい。

## 8. 文献

文献引用の責任は、著者に帰属します。引用順に括弧 ( ) つきの番号をふり、本文末尾にまとめて列挙して下さい。著者は全て記載し、誌名の略称は日本医学図書館協会編の日本医学雑誌略名表および Index Medicus にしたがって下さい。

(例) 向井詩保子, 野村実, 杉野芳美: 僧帽弁形成術において経食道 3D 心エコーが有用であった症例. 循環制御 2003;24:249-52.

(例) Hoka S, Yamaura K, Takenaka T: Propofol-induced increase in vascular capacitance is due to inhibition of sympathetic vasoconstrictive activity. Anesthesiology 1998; 89: 1949-50.

(例) 山崎光章, 島山登, 廣田弘毅: 吸入麻酔と心血管系. 外須美夫編, 真興交易(株)医書出版部, 東京, 2003, pp.112-33.

(例) Bosnjak ZJ, Kampine JP: Physiology of the heart. In: Estafaneous FG, Barash PG, Reves J Geds, Cardiac Anesthesia, Phyladelphia, WB Saunders, 1994, pp.3-20.

## 9. 投稿に際しての注意事項

### 1) 倫理面および倫理審査結果の記載

ヒトを対象にして行われた研究については、薬物の適応外使用も含め、適切に患者および被験者の承認ならびに所属研究施設の倫理審査委員会の承認を受け、その旨を方法(Methods)の最初に記載して下さい。また、動物実験においても、動物愛護の面について充分配慮されたものであることと、所属施設の倫理審査委員会の承認を得ている旨を方法(Methods)の最初に記載して下さい。

### 2) 利益相反状態の記載

本文の文献(References)の前に「利益相反状態」について記載して下さい。

### 3) 二重投稿の禁止と著作権の移管の承認

「投稿原稿の内容は、他誌に未発表であり、現在投稿中ではないこと」および「共著者全員が投稿原稿作成に関わり、その内容について承知していること」「循環制御誌に掲載された著作物の著作権は、著者から日本循環制御医学会に移管されることを共著者全員が理解し、それに同意すること」を明記し、共著者全員の署名と日付を付記した書面を PDF ファイルとして投稿時に添付して下さい。

4) その他本誌への投稿料は無料ですが、紙媒体での別刷りはありません。採択原稿については、筆頭著者に掲載論文の PDF ファイルを進呈します。

なお、本誌に掲載された論文はすべて J-STAGE(科学技術情報発信・流通総合システム)で WEB 上に公開されます。

## 10. 原稿送信先

日本循環制御医学会事務局「循環制御」編集室

**送信先** submit@jsccm.jp

(2013年7月1日改定)

## 編集後記

第34巻を数える「循環制御誌」は、2013年第1～3号合併号より電子版（PDF ファイル）で皆様のお手元に届けることになった。本合併号より編集主幹、編集委員も刷新されたが、従来、本誌の編集に携わっていただいた先生には編集顧問として、本誌の発展のため今後もお力添え頂けることになった。このことは、現編集委員として大変心強く感じている次第である。一方、紙媒体から電子版への変更には様々な問題点がありそれを乗り越えての出版であったため、本号が少々未完成なものである点は、この紙面をお借りしてお詫び申し上げたい。会員の皆様は元より循環制御学に携わる方々の一助となる雑誌と位置づけ、編集主幹以下編集委員一同、内容のブラッシュアップに今後益々努力して参る所存であり、「循環制御」誌読者の皆様におかれましては、今後ともご指導ご鞭撻いただけると幸甚である。

せつかくの機会なので、電子版の変更に伴う投稿規定の大きな変更箇所をご説明したい。投稿の種類は、総説、原著論文、症例報告、短報および書簡とさせていただきます、MSワードおよびパワーポイントを使用した電子媒体としてご投稿頂くことになった。英文抄録、英文原稿は、校正業者のチェックを投稿前にお願ひすることとし、他誌でも行っている倫理面および倫理審査結果、利益相反状態を必ず記載頂くことになった。その上で、投稿原稿の採否決定を1ヶ月程度で終了するように投稿後のプロセスのスピードアップを計る所存である。本号から電子版となり、紙媒体での別刷りは提供しないが、採択原稿については筆頭著者に掲載論文のPDF ファイルを進呈する。投稿から論文出版までの期間が大幅に短縮される新しい「循環制御」誌に、今後益々ご投稿頂くのを編集部一同心待ちにしております。

(木下浩之)

- ・編集主幹 重見 研司
- ・編集委員 井尻 好雄 荻尾 七臣 川田 徹 木下 浩之 熊谷 裕生  
佐藤 隆幸 杉町 勝 畠山 登 廣岡 良隆 山浦 健
- ・編集顧問 岡田 和夫 公文 啓二 砂川 賢二 外 須美夫 夜久 均

ISSN 0389-1844

## 循環制御

第34巻 第1～3号（合併号）

- 公開日／ 平成26年1月31日
- 編集／ 「循環制御」編集委員会
- 発行所／ 日本循環制御医学会
- 発行人／ 重見研司  
〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23-3  
福井大学医学部器官制御医学講座麻酔・蘇生学領域内  
電話 0776-61-8391  
ファクシミリ 0776-61-8116  
電子メール echizen@ml.cii.u-fukui.ac.jp
- 印刷／ (株)宇宙堂八木書店  
〒104-0042 東京都中央区入船3丁目3番3号  
電話 03-3552-0931  
ファクシミリ 03-3552-0770
- 原稿投稿先／ submit@jsccm.jp